

Autora:

Rita Nogueiras Álvarez

Directores:

María del Mar García Saiz

José Manuel Cifrián Martínez

Tesis Doctoral

**ESTUDIO OBSERVACIONAL PARA EVALUAR LA
INFLUENCIA DE LA VARIABILIDAD INTRAPACIENTE
DE TACROLIMUS SOBRE LA EVOLUCIÓN DE
PACIENTES TRASPLANTADOS PULMONARES**

PhD Thesis

**OBSERVATIONAL STUDY TO EVALUATE
TACROLIMUS INTRA-PATIENT VARIABILITY IN
LUNG TRANSPLANT PATIENTS' EVOLUTION**



Escuela de **Doctorado**

La investigación es la curiosidad formalizada

- Zora Neale Hurston -

A mis padres, por su apoyo incondicional

Gracias por hacerme el mejor regalo que considero que se puede hacer a una hija: ofrecerme los medios para tener una formación y darme libertad para tomar mis propias decisiones

A todos los pacientes y sus familiares

Este trabajo de Tesis Doctoral ha supuesto un viaje en el que he tenido la suerte de sentirme muy bien acompañada. Para ser justa con quienes me han apoyado de una manera u otra en algún momento de este recorrido, me gustaría tener a continuación unas palabras de agradecimiento:

En primer lugar, debo mencionar a mis directores de tesis, con quienes compartí mi inquietud por realizar este proyecto y que me han brindado su apoyo a lo largo de este recorrido:

- . La doctora Mar García Saiz, para mí un ejemplo a nivel profesional dentro de la Farmacología Clínica. Gracias por tu dedicación y por todo tu apoyo, tanto a nivel profesional como personal.
- . El doctor José Manuel Cifrián Martínez, que me ofreció su colaboración y me facilitó los medios para desarrollar el proyecto en el área de trasplante pulmonar.

A la doctora María Ángeles de Cos, referente en el área de inmunosupresión en trasplante, que me mostró su apoyo durante mi etapa como residente.

Al equipo que conforma la Unidad de Trasplante Pulmonar, especialmente al doctor Víctor Mora por su disponibilidad en todo momento para realizarle consultas sobre el tema. Gracias por tu generosidad y buenos consejos.

A Miriam Vieitez, con quien coincidí por casualidad dentro de las paredes de un hospital y que se convirtió en una de las mejores amigas que me trajo la etapa de residencia. Gracias por compartir tu humor sarcástico conmigo y por darme ánimos siempre.

A Marina, otra gran amiga que me ha demostrado que sabe estar cerca, incluso estando en diferente huso horario. Gracias por saber escuchar tan bien, Cherchi.

A las personas que me trajo mi etapa en Vitoria-Gasteiz, a las que siempre agradeceré su confianza y apoyo y que siempre recordaré con muchísimo cariño por todo lo que significaron.

Índice

Índice

	<u>Página</u>
Listado de abreviaturas.....	1
Listado de tablas.....	5
Listado de figuras.....	11
1. Introducción.....	17
1.1. Historia del trasplante de órgano sólido en general, y del trasplante pulmonar (TP) en particular.....	17
1.1.1. Historia del TP en España.....	19
1.2. Algunos datos sobre TP.....	19
1.3. Objetivos del TP y selección de los candidatos.....	22
1.3.1. Consideraciones generales respecto a la elegibilidad de pacientes para el TP.....	22
1.4. Inmunosupresión en trasplante.....	25
1.4.1. Pauta inmunosupresora en TP.....	26
1.4.1.1. Inhibidores de calcineurina.....	27
1.4.1.1.1. Tacrolimus.....	27
1.4.1.1.1.a. Propiedades farmacodinámicas de tacrolimus.....	28
1.4.1.1.1.b. Propiedades farmacocinéticas de tacrolimus.....	29
1.4.1.1.1.c. Formulaciones de tacrolimus disponibles.....	32
1.4.1.2. Terapia inmunosupresora de inducción.....	33
1.4.2. Particularidades de la terapia inmunosupresora.....	34
1.4.3. Monitorización terapéutica de niveles en sangre de tacrolimus.....	39
1.4.3.1. Intervalos de referencia de niveles séricos de tacrolimus en TP.....	41
1.5. Seguimiento y evolución de los receptores de un TP.....	42
1.5.1. Disfunción primaria del injerto (DPI) pulmonar.....	42

1.5.2. Rechazo agudo del injerto pulmonar: celular y humoral.....	43
1.5.2.1. Rechazo celular agudo.....	44
1.5.2.2. Rechazo humoral o rechazo mediado por anticuerpos.....	46
1.5.3. Disfunción crónica del injerto (DCI) pulmonar.....	47
1.5.4. Desarrollo de toxicidades tras la prescripción de fármacos inhibidores de calcineurina.	51
1.5.4.1. Hipertensión arterial.....	52
1.5.4.2. Hiperlipidemia.....	53
1.5.4.3. Diabetes mellitus.....	55
1.5.4.4. Disfunción renal.....	56
1.6. Variabilidad intrapaciente de tacrolimus como biomarcador.....	58
1.6.1. Formas de cuantificar la variabilidad intrapaciente de tacrolimus.....	59
1.6.1.1. Desviación estándar (DE, σ).....	60
1.6.1.2. Coeficiente de variación (CV)	61
1.6.1.3. Desviación media absoluta (DMA)	61
1.6.1.4. Tiempo dentro del rango terapéutico (TTR)	62
1.6.2. Consideraciones para calcular la variabilidad intrapaciente de tacrolimus.....	62
1.6.2.1. Momento postrasplante para cuantificar la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en sangre.....	62
1.6.2.2. Número de determinaciones de niveles valle necesarios para calcular la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en sangre.....	63
1.6.2.3. Empleo de la concentración de tacrolimus normalizada por la dosis.....	63
1.6.3. Condiciones que pueden contribuir a la variabilidad en los niveles de tacrolimus en sangre.....	64

1.6.4. Estudios en pacientes receptores de un trasplante en los que se evalúa la variabilidad intrapaciente en los niveles de tacrolimus en sangre.....	66
1.6.4.1. Estudios sobre variabilidad intrapaciente de tacrolimus en receptores de un TP.....	82
1.6.4.2. Revisiones publicadas sobre la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en el ámbito de trasplante en general.....	86
2. Justificación.....	91
3. Hipótesis.....	95
4. Objetivos.....	99
5. Pacientes y métodos.....	103
5.1. Diseño del estudio.....	103
5.2. Ámbito del estudio.....	103
5.3. Selección de pacientes del estudio.....	103
5.4. Pauta inmunosupresora empleada en el HUMV.....	105
5.5. Protocolo de monitorización terapéutica de niveles en sangre de tacrolimus en el HUMV.....	106
5.5.1. Periodicidad en la determinación de niveles para receptores de TP.....	106
5.5.2. Procedimiento para la determinación de niveles de tacrolimus.....	107
5.5.3. Momento para extracción de niveles de tacrolimus.....	108
5.5.4. Intervalos de niveles óptimos para la monitorización terapéutica de tacrolimus en el HUMV.....	108
5.6. Recogida de datos.....	109
5.7. Variables estudiadas.....	109
5.7.1. Variables clínicas y analíticas de los receptores del TP.....	109

5.7.2. Variables relacionadas con la realización del TP.....	111
5.7.3. Variables relacionadas con el tratamiento farmacológico.....	112
5.7.4. Variables relacionadas con la monitorización terapéutica de tacrolimus.....	114
5.7.5. Variables relacionadas con la evolución post-TP.....	114
5.7.6. Variables relacionadas con la cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus.....	117
5.8. Análisis estadístico.....	119
5.9. Consideraciones regulatorias y administrativas.....	120
5.10. Consideraciones éticas.....	121
6. Resultados.....	125
6.1. Descripción de la población de estudio.....	126
6.2. Descripción de la muestra de estudio (análisis de los efectos de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus)	126
6.2.1. Características de los receptores que constituyen la muestra de estudio.....	127
6.2.2. Información relacionada con la realización del TP.....	129
6.2.3. Tratamiento farmacológico.....	131
6.2.4. Monitorización terapéutica de tacrolimus.....	133
6.2.5. Evolución en el post-TP.....	134
6.2.5.1. Desarrollo de DPI.....	134
6.2.5.2. Desarrollo de rechazo agudo.....	135
6.2.5.3. Desarrollo de disfunción crónica del injerto (DCI)	138
6.2.5.4. Desarrollo de toxicidades tras inicio del tratamiento inmunosupresor.....	141
6.2.5.5. Desarrollo de carga viral positiva para CMV en el seguimiento post-TP.....	143
6.2.5.6. Desarrollo de neoplasias en el seguimiento post-TP.....	143

6.2.5.7. Supervivencia de los receptores.....	144
6.3. Cuantificación y análisis de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus.....	147
6.3.1. Empleo de la DE como medida de variabilidad intrapaciente de tacrolimus.....	150
6.3.2. Empleo del CV (%) como medida de variabilidad intrapaciente de tacrolimus.....	157
6.3.2.a. CV usando las CO.....	157
6.3.2.b. CV usando los IND.....	163
6.3.3. Empleo de la DMA (%) como medida de variabilidad intrapaciente de tacrolimus.....	168
6.3.3.a. DMA usando las CO.....	168
6.3.3.b. DMA usando los IND.....	174
6.4. Análisis de regresión para las variables relacionadas con la evolución post-TP.....	179
6.4.1. Desarrollo de rechazo agudo.....	179
6.4.2. Desarrollo de DCI	182
6.4.3. Desarrollo de toxicidades tras inicio del tratamiento inmunosupresor.....	186
6.4.3.1. Desarrollo de HTA post-TP.....	186
6.4.3.2. Desarrollo de DM post-TP.....	189
6.4.3.3. Desarrollo de hipercolesterolemia post-TP.....	191
6.4.3.4. Desarrollo de deterioro de la función renal post-TP.....	193
6.4.4. Supervivencia global de los pacientes receptores de TP.....	196
7. Discusión.....	201
7.1. Actividad de TP en el HUMV durante el periodo de estudio.....	202
7.2. Características de la muestra de estudio.....	202
7.2.1. Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.....	203
7.2.2. Datos relacionados con la realización del TP	206

7.3. Tratamiento farmacológico.....	207
7.4. Monitorización terapéutica de tacrolimus.....	210
7.5. Medidas de cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus.....	212
7.6. Evolución post-TP e influencia de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus.....	214
7.6.1. Rechazo agudo.....	214
7.6.2. DCI	219
7.6.3. Toxicidades tras inicio del tratamiento inmunosupresor.....	224
7.6.3.1. HTA post-TP.....	225
7.6.3.2. DM post-TP.....	228
7.6.3.3. Hipercolesterolemia post-TP.....	230
7.6.3.4. Deterioro de función renal post-TP.....	232
7.6.3.5. Otras toxicidades: infecciones y neoplasias.....	235
7.6.3.5.1 Infecciones post-TP.....	235
7.6.3.5.2. Neoplasias post-TP.....	237
7.6.4. Supervivencia de los receptores de TP.....	239
7.7. Puntos fuertes y limitaciones del estudio.....	244
8. Conclusiones.....	249
9. ANEXOS	
■ ANEXO I. Protocolo de inmunosupresión empleado en pacientes trasplantados pulmonares del HUMV.....	255
■ ANEXO II. Protocolo de profilaxis infecciosa empleado en pacientes trasplantados pulmonares en el HUMV.....	260
■ ANEXO III. Protocolo de seguimiento de pacientes trasplantados pulmonares del HUMV....	264
■ ANEXO IV. Interacciones de tacrolimus.....	265

10. Bibliografía.....	269
------------------------------	-----

CERTIFICADOS RELACIONADOS CON EL TRABAJO DE TESIS DOCTORAL

▪ Notificación de resolución de clasificación de estudio clínico o epidemiológico por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).....	323
▪ Dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) de Cantabria.....	326
▪ Certificación de Formación Transversal del programa de Doctorado en Medicina y Ciencias de la Salud de la Escuela de Doctorado de la Universidad de Cantabria (EDUC).....	328

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA RELACIONADA CON LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

▪ Comunicaciones aceptadas en congresos científicos nacionales e internacionales.....	330
▪ Publicaciones en revistas.....	335

Listado de abreviaturas

AAE: Alveolitis Alérgica Extrínseca

ABCB1: *ATP-Binding Cassette, subfamily B member 1 protein*

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AUC: *Area Under the Concentration time curve* (en español, área bajo la curva)

BOS: *Bronchiolitis Obliterans Syndrome* (en español, Síndrome de Bronquiolitis Obliterante o SBO)

C0: Concentración sérica predosis o valle. Sinónimo de Cmín

C2: Concentración sérica a las 2 horas de la toma de la dosis

CEIm: Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

CIMA: Centro de información online de medicamentos de la AEMPS

CLAD: *Chronic Lung Allograft Dysfunction* (en español, Disfunción Crónica del Injerto o DCI)

C_{máx}: Concentración máxima

C_{mín}: Concentración mínima. Sinónimo de C0

CMV: Citomegalovirus

CPT: Capacidad Pulmonar Total (en inglés, TLC)

CSUR: Centros, Servicios y Unidades de Referencia

CV: Coeficiente de Variación

CVF: Capacidad Vital Forzada (en inglés, FVC)

D: Donante

DCI: Disfunción Crónica del Injerto (en inglés, CLAD)

DE: Desviación Estándar (en inglés, SD)

DMA: Desviación Media Absoluta

dDSA: *de novo Donor-Specific Antibodies* (en español, anticuerpos donante-específicos *de novo*)

DPI: Disfunción Primaria del Injerto (en inglés, PGD)

EPID: Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FDA: *Food and Drug Administration*

FEV1: *Forced Espiratory Volume in 1 second* (en español, Volumen Espiratorio Máximo en el primer segundo de una espiración forzada o VEMS)

FiO2: Fracción de Oxígeno inspirado

FK506: código con el que se denominó inicialmente a tacrolimus

FKBP12: *FK506-binding protein 12*

FVC: *Forced Vital Capacity* (en español, capacidad vital forzada)

FQ: Fibrosis Quística

HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar

HLA: *Human Leukocyte Antigen* (en español, antígenos leucocitarios humanos)

HTA: Hipertensión Arterial

HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

IC: Intervalo de Confianza

ICN: Inhibidor de Calcineurina

IL: interleucina

IMC: Índice de Masa Corporal

IPV: *Intra-Patient Variability* (en español, variabilidad intrapaciente)

ISHLT: *International Society for Heart and Lung Transplantation*

mTOR: *mammalian target of rapamycin*

NF-AT: factor nuclear de transcripción de células T activadas (del inglés, *nuclear factor of activated T cells*)

NINE: Neumonía Intersticial No Específica

NIU: Neumonía Intersticial Usual

NODAT: *New Onset Diabetes mellitus After Transplant* (en español, diabetes mellitus de nueva aparición tras el trasplante)

ONT: Organización Nacional de Trasplantes

OPTN/SRTR: US Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR)

OR: *Odds Ratio*

PaO₂: Presión parcial arterial de Oxígeno

PGD: *Primary Graft Dysfunction* (en español, disfunción primaria del injerto o DPI)

P-gp: glicoproteína-P

R: Receptor

RAS: *Restrictive Allograft Syndrome* (en español, síndrome restrictivo del injerto)

RIC: Rango Intercuartílico

SBO: Síndrome de Bronquiolitis Obliterante (en inglés, BOS)

SD: *Standard Deviation* (en español, desviación estándar o DE)

SNG: sonda nasogástrica

SNS: Sistema Nacional de Salud

SRI: Síndrome Restrictivo del Injerto (en inglés, RAS)

TC: Tomografía Computarizada

TFGe: Tasa de Filtrado Glomerular estimada

TLC: *Total Lung Capacity* (en español, capacidad pulmonar total)

$t_{\text{máx}}$: tiempo hasta alcanzar la $C_{\text{máx}}$

TNF: factor de necrosis tumoral (del inglés, *tumor necrosis factor*)

TP: Trasplante Pulmonar

TTR: *Time-in Therapeutic Range* (en español, tiempo en el intervalo terapéutico)

UNOS: *United Network for Organ Sharing*

VEMS: Volumen Espiratorio Máximo en el primer Segundo (en inglés, FEV1)

vs: *versus*

Listado de tablas

Tabla 1. Factores de riesgo que evidencian malos resultados tras el trasplante.

Tabla 2. Farmacocinética de las formulaciones vía oral de tacrolimus en adultos.

Tabla 3. Información sobre las indicaciones de tacrolimus según tipo de trasplante de órgano sólido.

Tabla 4. Clasificación de la DPI pulmonar.

Tabla 5. Rechazo agudo celular.

Tabla 6. Clasificación de la inflamación de la vía aérea (bronquiolitis linfocítica).

Tabla 7. Estadios de DCI pulmonar.

Tabla 8. Fenotipos de DCI pulmonar.

Tabla 9. Estudios que evalúan la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en receptores de trasplante renal.

Tabla 10. Estudios que evalúan la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en receptores de trasplante hepático.

Tabla 11. Estudios que evalúan la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en receptores de trasplante cardíaco.

Tabla 12. Estudios que evalúan la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en receptores de diferentes tipos de trasplante.

Tabla 13. Estudios que evalúan la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en receptores de TP.

Tabla 14. Distribución por año y comunidad autónoma de procedencia del número de pacientes que recibieron un TP en el HUMV.

Tabla 15. Características de la muestra de estudio.

Tabla 16. Etiología que condicionó el TP, atendiendo a la enfermedad de base de los pacientes de la muestra de estudio.

Tabla 17. Tipo de emparejamiento donante/receptor para CMV de la muestra de estudio.

Tabla 18. Información relativa al tratamiento con tacrolimus de los receptores de TP.

Tabla 19. Receptores de TP con medicación concomitante prescrita con posibilidad de interacción con tacrolimus y nombres de los principios activos identificados en función del momento post-TP.

Tabla 20. Información relativa a la monitorización terapéutica de tacrolimus en los receptores de TP de la muestra de estudio.

Tabla 21. Desarrollo de DPI en función del tiempo en la muestra de estudio.

Tabla 22. Desarrollo de rechazo agudo en la muestra de estudio.

Tabla 23. Desarrollo de rechazo agudo a lo largo del seguimiento post-TP en la muestra de estudio.

Tabla 24. Información relativa al primer episodio de rechazo agudo de la muestra de estudio.

Tabla 25. Desarrollo de DCI en la muestra de estudio.

Tabla 26. Desarrollo de DCI a lo largo del seguimiento post-TP en receptores que previamente habían presentado rechazo agudo del aloinjerto pulmonar en la muestra de estudio.

Tabla 27. Eventos detectados tras inicio de tratamiento inmunosupresor en la muestra de estudio.

Tabla 28. Tiempo hasta desarrollo de eventos tras inicio de tratamiento inmunosupresor en la muestra de estudio.

Tabla 29. Tasas de morbilidad acumulada tras inicio de tratamiento inmunosupresor en la muestra de estudio.

Tabla 30. Detección de carga viral positiva para CMV en el seguimiento post-TP.

Tabla 31. Desarrollo de neoplasias en el seguimiento post-TP.

Tabla 32. Supervivencia de la muestra de estudio.

Tabla 33. Mortalidad acumulada en la muestra de estudio.

Tabla 34. Información por paciente relativa a la monitorización terapéutica de tacrolimus (cálculos empleando las $C0_{TAC}$ /paciente) durante el periodo mes 3 – mes 12 post-TP.

Tabla 35. Información por paciente relativa a la monitorización terapéutica de tacrolimus (cálculos empleando los IND_{TAC} /paciente) durante el periodo mes 3 – mes 12 post-TP.

Tabla 36. Información relativa a la variabilidad intrapaciente en la monitorización terapéutica de tacrolimus (cálculos empleando las $C0_{TAC}$ /paciente) durante el periodo mes 3 – mes 12 post-TP.

Tabla 37. Información relativa a la variabilidad intrapaciente en la monitorización terapéutica de tacrolimus (cálculos empleando los IND_{TAC} /paciente) durante el periodo mes 3 – mes 12 post-TP

Tabla 38. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus usando la DE - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Tabla 39. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus usando la DE - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Tabla 40. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus usando la DE - Datos relacionados con la evolución post-TP.

Tabla 41. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con el CV (%) usando las $C0$ - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Tabla 42. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con el CV (%) usando las $C0$ - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Tabla 43. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con el CV (%) usando las $C0$ - Datos relacionados con la evolución post-TP.

Tabla 44. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con el CV (%) usando los IND

- Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Tabla 45. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con el CV (%) usando los IND

- Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Tabla 46. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con el CV (%) usando los IND

- Datos relacionados con la evolución post-TP.

Tabla 47. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con la DMA (%) usando las

C0 - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Tabla 48. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con la DMA (%) usando las

C0 - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Tabla 49. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con la DMA (%) usando las

C0 - Datos relacionados con la evolución post-TP.

Tabla 50. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con la DMA (%) usando los

IND - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Tabla 51. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con la DMA (%) usando los

IND - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Tabla 52. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con la DMA (%) usando los

IND - Datos relacionados con la evolución post-TP.

Tabla 53. Regresión logística binaria para rechazo agudo - Datos demográficos y antecedentes

médicos previos al TP.

Tabla 54. Regresión logística binaria para rechazo agudo - Datos relativos al TP y al tratamiento de

inducción.

Tabla 55. Regresión logística binaria para rechazo agudo - Datos relacionados con la evolución post-TP.

Tabla 56. Regresión logística binaria para rechazo agudo - Datos relacionados con la monitorización terapéutica de tacrolimus y su variabilidad intrapaciente.

Tabla 57. Regresión de Cox para DCI pulmonar - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Tabla 58. Regresión de Cox para DCI pulmonar - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Tabla 59. Regresión de Cox para DCI pulmonar - Datos relacionados con la evolución post-TP.

Tabla 60. Regresión de Cox para DCI pulmonar - Datos relacionados con la monitorización terapéutica de tacrolimus y su variabilidad intrapaciente.

Tabla 61. Regresión logística binaria para desarrollo de HTA post-TP - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Tabla 62. Regresión logística binaria para desarrollo de HTA post-TP - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Tabla 63. Regresión logística binaria para desarrollo de HTA post-TP - Datos relacionados con la monitorización terapéutica de tacrolimus y su variabilidad intrapaciente.

Tabla 64. Regresión logística binaria para desarrollo de DM post-TP - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Tabla 65. Regresión logística binaria para desarrollo de DM post-TP - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Tabla 66. Regresión logística binaria para desarrollo de DM post-TP - Datos relacionados con la monitorización terapéutica de tacrolimus y su variabilidad intrapaciente.

Tabla 67. Regresión logística binaria para desarrollo de hipercolesterolemia post-TP - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Tabla 68. Regresión logística binaria para desarrollo de hipercolesterolemia post-TP - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Tabla 69. Regresión logística binaria para desarrollo de hipercolesterolemia post-TP - Datos relacionados con la monitorización terapéutica de tacrolimus y su variabilidad intrapaciente.

Tabla 70. Regresión logística binaria para desarrollo de deterioro de la función renal post-TP - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Tabla 71. Regresión logística binaria para desarrollo de deterioro de la función renal post-TP - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Tabla 72. Regresión logística binaria para desarrollo de deterioro de la función renal post-TP - Datos relacionados con la monitorización terapéutica de tacrolimus y su variabilidad intrapaciente.

Tabla 73. Regresión de Cox para supervivencia de los receptores de TP - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Tabla 74. Regresión de Cox para supervivencia de los receptores de TP - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Tabla 75. Regresión de Cox para supervivencia de los receptores de TP - Datos relacionados con la evolución post-TP.

Tabla 76. Regresión de Cox para supervivencia de los receptores de TP - Datos relacionados con la monitorización terapéutica de tacrolimus y su variabilidad intrapaciente.

Tabla A1. Protocolo de seguimiento de pacientes trasplantados pulmonares del HUMV.

Tabla A2. Fármacos con efecto sobre tacrolimus.

Listado de figuras

Figura 1. Evolución de la cifra de TP realizados en España entre 2015-2024.

Figura 2. Datos sobre la realización de TP en diferentes países. Comparativa de las cifras de TP realizados por millón de población en los años 2021-2023.

Figura 3. Mecanismo de acción de tacrolimus.

Figura 4. Distribución por año del número de pacientes que recibieron un TP en el HUMV.

Figura 5. Selección de la muestra de estudio para el análisis de la influencia de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus.

Figura 6. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de rechazo agudo en función de haber presentado carga viral de CMV positiva en el seguimiento post-TP.

Figura 7. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de DCI en función de haber presentado previamente algún episodio de rechazo agudo.

Figura 8. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de DCI en función de haber presentado carga viral de CMV positiva en el seguimiento post-TP.

Figura 9. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia post-TP.

Figura 10. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus usando la DE.

Figura 11. Gráfico de Kaplan-Me

Figura 12. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de DCI en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada utilizando como punto de corte una $DE \geq 2$ usando las CO.

Figura 13. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada utilizando como punto de corte una $DE \geq 2$ usando las CO: a| Supervivencia libre de HTA; b| Supervivencia libre de DM.

Figura 14. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada utilizando como punto de corte una $DE \geq 2$ usando las C0: a| Supervivencia libre de hipercolesterolemia; b| Supervivencia libre de deterioro de función renal.

Figura 15. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia post-TP en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada utilizando como punto de corte una $DE \geq 2$ usando las C0.

Figura 16. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus usando el CV (%).

Figura 17. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de DCI en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con el CV (%) usando las C0.

Figura 18. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con el CV (%) usando las C0: a| Supervivencia libre de HTA; b| Supervivencia libre de DM.

Figura 19. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con el CV (%) usando las C0: a| Supervivencia libre de hipercolesterolemia; b| Supervivencia libre de deterioro de función renal.

Figura 20. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia post-TP en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con el CV (%) usando las C0.

Figura 21. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de DCI en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con el CV (%) usando los IND.

Figura 22. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con el CV (%) usando los IND: a| Supervivencia libre de HTA; b| Supervivencia libre de DM.

Figura 23. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con el CV (%) usando los IND: a| Supervivencia libre de hipercolesterolemia; b| Supervivencia libre de deterioro de función renal.

Figura 24. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia post-TP en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con el CV (%) usando los IND.

Figura 25. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus usando la DMA (%).

Figura 26. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de DCI en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con la DMA (%) usando las CO.

Figura 27. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con la DMA (%) usando las CO: a| Supervivencia libre de HTA; b| Supervivencia libre de DM.

Figura 28. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con la DMA (%) usando las CO: a| Supervivencia libre de hipercolesterolemia; b| Supervivencia libre de deterioro de función renal.

Figura 29. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia post-TP en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con la DMA (%) usando las CO.

Figura 30. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de DCI en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con la DMA (%) usando los IND.

Figura 31. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con la DMA (%) usando los IND: a| Supervivencia libre de HTA; b| Supervivencia libre de DM.

Figura 32. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con la DMA (%) usando los IND: a| Supervivencia libre de hipercolesterolemia; b| Supervivencia libre de deterioro de función renal.

Figura 33. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia post-TP en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con la DMA (%) usando los IND.

Introducción

1. Introducción

La realización de un trasplante supone un gran beneficio social al constituir una opción de tratamiento para aquellos pacientes con una disfunción orgánica avanzada. Tras el procedimiento, es necesaria la prescripción de medicación inmunosupresora para reducir el riesgo de rechazo del aloinjerto. Sin embargo, esta medicación no se encuentra exenta de riesgos.

Entre los pilares fundamentales del tratamiento inmunosupresor en la etapa postrasplante se encuentran fármacos de diversos grupos como son los corticoides, fármacos antagonistas de la síntesis de purinas (como son el ácido micofenólico, en forma de micofenolato de mofetilo o de micofenolato sódico, o la azatioprina), fármacos inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) y fármacos inhibidores de m-TOR (por sus siglas en inglés, *mammalian target of rapamycin*), como everolimus y sirolimus.

Es necesario conocer las toxicidades que pueden derivarse del uso de estos fármacos en el postrasplante para optimizar el manejo del tratamiento postoperatorio de estos pacientes.

1.1. Historia del trasplante de órgano sólido en general y del trasplante pulmonar (TP) en particular

Dentro de la historia del trasplante de órgano sólido, los avances en el área concreta del trasplante pulmonar (TP) siempre han tenido lugar con unos cuantos años de diferencia respecto al resto de modalidades de trasplante de órgano sólido. Así, si revisamos la fecha de realización de los primeros trasplantes de órgano sólido exitosos en humanos, comprobamos que el primero fue el de riñón, atribuyéndose al equipo de Joseph Murray en el hospital Peter Bent Brigham de Boston el 23 de diciembre de 1954. Cabe mencionar que el cirujano ucraniano Voronoy ya había realizado en 1933 un primer trasplante renal entre humanos ¹; sin embargo, aunque la receptora logró sobrevivir a la cirugía, falleció al tercer día debido a deterioro de la función renal. Es por ello que se suele hacer referencia a la intervención de Murray en 1954 como la fecha del primer trasplante renal exitoso,

a lo que contribuyó el hecho de que donante y receptor fueran gemelos univitelinos ². Murray recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1990 por haber realizado el primer trasplante exitoso de órganos humanos.

Por su parte, el primer TP humano de la historia fue realizado por el equipo de James D. Hardy el 11 de junio de 1963 en Jackson (Mississippi, Estados Unidos). El receptor era un hombre de 58 años, diagnosticado de cáncer de pulmón que presentaba insuficiencia respiratoria y además sufría una insuficiencia renal. Las circunstancias del receptor, John Russel, hicieron de este hito algo todavía más particular ya que se encontraba condenado a muerte por haber cometido un asesinato en 1957. Durante su estancia en prisión, tras el diagnóstico de la enfermedad oncológica, se le explicó la situación de gravedad y se le propuso la posibilidad de ser el primer humano en el que se realizase un TP prometiéndole, en caso de sobrevivir al mismo, conmutar su pena de prisión por el gobernador del estado por 'contribución a la causa de la humanidad'. Russel aceptó y se procedió a la realización de la técnica de TP en su pulmón izquierdo, sobreviviendo 18 días con buena función; sin embargo, pasado este tiempo falleció como consecuencia de una agudización de su insuficiencia renal ³.

A pesar de varios intentos posteriores, no será hasta la década de los 80 cuando se logre conseguir buenos resultados de supervivencia en este tipo de trasplante de órgano sólido, siendo el equipo de la Universidad de Toronto y su programa de TP el de referencia ⁴.

En lo que respecta al éxito alcanzado en la realización de trasplantes de órgano sólido a lo largo del siglo XX, cabe mencionar que en esa época sucedieron de manera cercana varios hitos. En el ámbito de la cirugía, Alexis Carrel perfeccionó la técnica de anastomosis vascular ⁵, recibiendo por este motivo el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1912. Por su parte, en el ámbito concreto de la técnica de trasplante de órganos en animales se logró también un gran avance: en 1902 Emerich Ullmann realizó un trasplante de riñón entre perros y, entre los años 1930 y 1950, Vladimir P Demikhov describió diversas técnicas quirúrgicas ⁶ que sentaron las bases para las empleadas posteriormente en humanos. En el campo de la Inmunología, el gran avance científico del siglo XX

fue el descubrimiento de la tolerancia inmunológica adquirida, postulado por Peter Brian Medawar y Frank Macfarlane Burnet^{7, 8}, que recibieron por ello el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1960. Y, finalmente, dentro del campo de la Farmacología fue crucial el descubrimiento de fármacos con propiedades inmunosupresoras a partir de la década de los 60^{9, 10}, que permitían disminuir el riesgo de rechazo de los injertos.

1.1.1. Historia del TP en España

En España, el primer TP tuvo lugar en el año 1990, cuando el equipo de Ramón Arcas realizó el primer procedimiento de este tipo en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid.

Actualmente existen en España 8 centros considerados de referencia para la realización de este tipo de trasplante de órgano sólido en adultos: Hospital Universitario Puerta Hierro (Madrid), Hospital Universitario La Fe (Valencia), Hospital Universitari de la Vall d'Hebrón (Cataluña), Hospital Universitario Doce de Octubre (Madrid), Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña (Galicia), Hospital Universitario Reina Sofía (Andalucía), Complejo Hospitalario Doctor Negrín (Canarias) y el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Cantabria).

El Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) de Santander implantó el programa de realización de este tipo de trasplante en 1997 y, actualmente, la Unidad de TP del HUMV cuenta con certificación de Calidad *ISO 9001:2015* y acreditación CSUR (Centros, Servicios y Unidades de Referencia) del Sistema Nacional de Salud (SNS) para la realización de TP en adultos.

1.2. Algunos datos sobre TP

A nivel internacional la cifra de personas receptoras de un TP se ha ido incrementado a lo largo de los años.

Esta evolución se aprecia en los datos publicados por *The International Society For Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) basados en su propio registro, que refleja una tendencia creciente en el número de TP realizados: así, entre los años 1992-2000, se realizaron 11.341 TP en adultos; entre

2001-2009, la cifra ascendía a 20.790 y en el último periodo evaluado que comprende los años 2010-2017, la cifra era de 28.549 TP ¹¹.

Un dato más actual y que muestra la actividad total en un año: durante el año 2019 se realizaron más de 4.500 TP en todo el mundo en más de 260 centros especializados en TP ¹².

España, país líder en la realización de trasplantes en general, destaca también en la realización de esta modalidad de trasplante de órgano sólido, que en los últimos años ha ido incrementándose. Así, la cifra total de TP documentada en el año 2015 por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) fue de 294, cifra que ha ido incrementándose en años sucesivos a 307 (en el año 2016), 363 (en 2017), 369 (en 2018) y 419 en 2019. En el año 2020, la cifra total documentada es de 336, reflejo de la situación de pandemia por COVID-19 que dificultó la realización de la actividad de trasplantes en general pero que muestra el esfuerzo por mantener la realización de la técnica en nuestro país a pesar de ello. Desde entonces, se ha confirmado la tendencia al incremento en la realización de esta modalidad de trasplante, tal y como se puede comprobar en las cifras reportadas por la ONT en los años posteriores, con 362 trasplantes de pulmón en 2021, 415 en 2022, 479 en 2023 y 623 en 2024 (Ver Figura 1) ¹³.

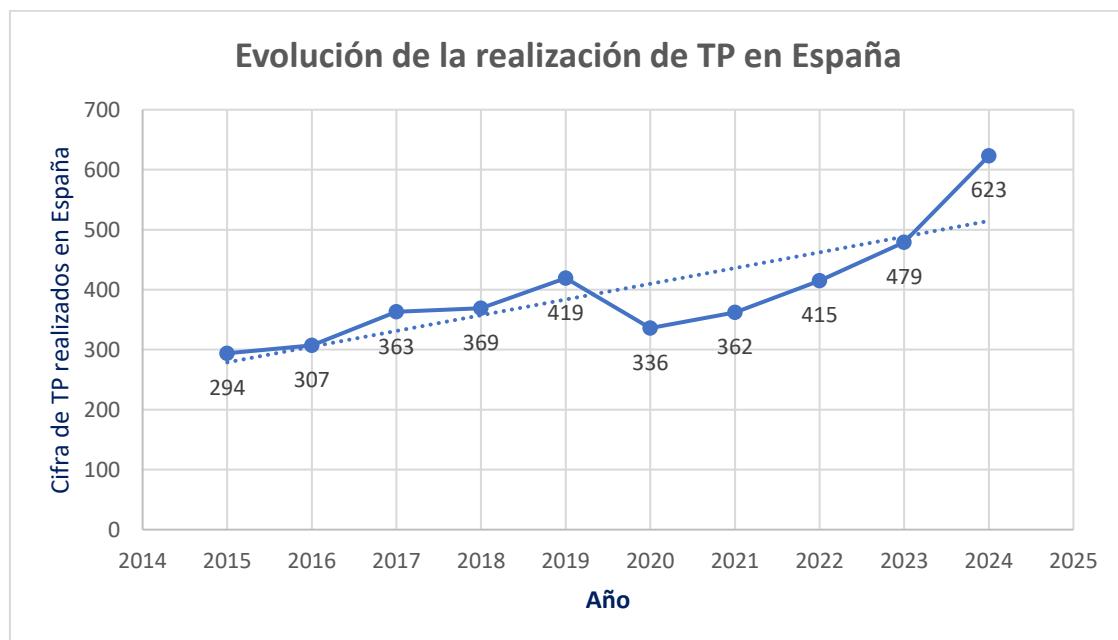
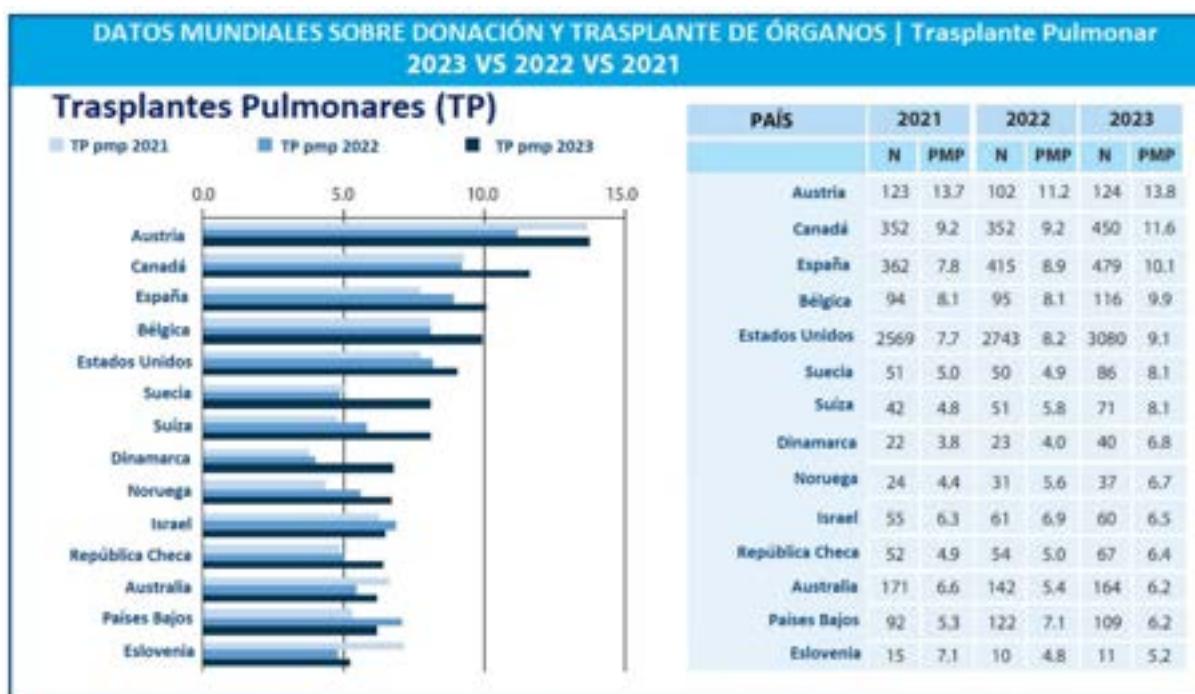


Figura 1. Evolución de la cifra de TP realizados en España entre 2015-2024.

Al comparar a nivel internacional, nuestro país se encuentra entre los primeros en la realización de este tipo de trasplante de órgano sólido, con un valor de 10,1 TP por millón de población en el año 2023¹⁴, cifra superior a la alcanzada pre-pandemia (9,0 TP por millón de población en 2019¹⁵). Ver Figura 2.



ABREVIATURAS DE LA FIGURA: PMP: por millón de población

Figura 2. Datos sobre la realización de TP en diferentes países. Comparativa de las cifras de TP realizados por millón de población en los años 2021-2023 [Adaptado de: NEWSLETTER TRANSPLANT. International figures on donation and transplantation 2023,¹⁴].

Una muestra de la importancia a nivel global de la actividad española en el ámbito del TP se refleja en el hecho de que la población de nuestro país (48,9 millones de habitantes, según la información del Instituto Nacional de Estadística a fecha 1 de octubre de 2024¹⁶) representa aproximadamente el 0,6% de la población mundial y, sin embargo, en España se realizan anualmente aproximadamente el 6% del total de TP del mundo^{17, 18}.

1.3. Objetivos del TP y selección de los candidatos

El TP es una opción de tratamiento para pacientes con una enfermedad respiratoria crónica avanzada y progresiva, una vez realizado el máximo esfuerzo terapéutico posible.

El objetivo principal es mejorar la supervivencia de los pacientes y, en la medida de lo posible, aumentar la calidad de vida de manera paralela.

Un aspecto fundamental es que los candidatos deben ser adecuadamente seleccionados. Por ello, existen diferentes documentos elaborados por expertos donde se sientan las bases para la selección de candidatos para la realización de la técnica de TP. Estos documentos de consenso son empleados por los profesionales para saber qué criterios tener en cuenta y cuándo derivar a un paciente para valorar realizar un TP^{17, 19}. Además del hecho de padecer una enfermedad respiratoria crónica y avanzada, un aspecto importante a considerar es que deberán encontrarse en una condición física favorable que permita predecir que se beneficiarán del TP.

Los candidatos deben ser informados sobre las implicaciones de la técnica y, tras confirmar su comprensión, cada paciente debe aceptar el procedimiento y ser capaz de superar el tiempo en lista de espera y la propia intervención.

La decisión final sobre la inclusión o no de una persona en la lista de espera como candidata a TP se realiza mediante valoración de cada caso por un equipo multidisciplinar en los hospitales dedicados a este tipo de trasplante, tras revisión del informe clínico completo con todos los datos de filiación, clínicos y funcionales actualizados de cada paciente.

1.3.1. Consideraciones generales respecto a la elegibilidad de pacientes para el TP

La ISHLT actualizó en 2021 su documento de Consenso para la selección de candidatos a un TP¹⁹.

En dicha versión se establece que debe considerarse la posible conveniencia del trasplante en aquellos pacientes adultos con una enfermedad respiratoria crónica en estadio terminal que cumplan con la totalidad de los siguientes criterios generales:

1. Riesgo elevado (>50%) de fallecer por su enfermedad pulmonar en un plazo de 2 años si no se realiza el TP.
2. Probabilidad alta (>80%) de supervivencia a 5 años después del trasplante desde la perspectiva médica general en el caso de que haya una función adecuada del injerto.

Además, el documento también revisa las contraindicaciones que habían sido establecidas en los consensos previos, así como los factores de riesgo y comorbilidades a valorar individualmente (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo que evidencian malos resultados tras el TP [traducción de la información contenida en el último documento de consenso de la ISHLT para la selección de candidatos a TP¹⁹]

Contraindicaciones absolutas para la realización de un TP:	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los candidatos con estas afecciones se consideran con un riesgo demasiado alto para lograr resultados satisfactorios tras el TP ▪ Factor o condición que aumenta significativamente el riesgo de un resultado adverso tras el trasplante y/o que haría que el trasplante fuera probablemente perjudicial para el receptor ▪ La mayoría de los programas de TP no deberían trasplantar a pacientes con estos factores de riesgo (salvo circunstancias muy excepcionales) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Falta de voluntad o no-aceptación del trasplante por parte del paciente 2. Tumor maligno con alto riesgo de recurrencia o muerte relacionada con dicho tumor 3. Tasa de filtrado glomerular <40 mL/min/1,73m² (excepto que se esté considerando un trasplante multiorgánico) 4. Síndrome coronario agudo o infarto de miocardio en los 30 días previos 5. Accidente cerebrovascular en los 30 días previos 6. Cirrosis hepática con hipertensión portal o disfunción de la función hepática (a menos que se considere la posibilidad de un trasplante multiorgánico) 7. Insuficiencia hepática aguda 8. Insuficiencia renal aguda con aumento de la creatinina o paciente en diálisis y baja probabilidad de recuperación 9. Shock séptico 10. Infección extrapulmonar activa o diseminada 11. Infección tuberculosa activa 12. Infección por VIH con carga viral detectable 13. Estado funcional limitado (por ejemplo, no deambulación) con pocas posibilidades de rehabilitación posttrasplante 14. Deterioro cognitivo progresivo 15. Episodios repetidos de falta de adherencia sin evidencia de mejoría (Nota: Para los pacientes pediátricos esta no es una contraindicación absoluta y la evaluación continua de la falta de adherencia debe ocurrir a medida que progresan a través de diferentes etapas de desarrollo) 16. Consumo activo o dependencia de sustancias, incluido el consumo actual de tabaco, vapear, fumar marihuana o consumir drogas vía intravenosa 17. Otra afección médica grave no controlada que pueda limitar la supervivencia tras el trasplante

Factores de riesgo que conlleven un riesgo elevado o sustancialmente mayor:

<ul style="list-style-type: none"> Los candidatos con estas afecciones deben ser considerados en centros con experiencia Es posible que no se disponga de datos que respalden el trasplante de pacientes con estos factores de riesgo o que el riesgo aumente sustancialmente en función de los datos actualmente disponibles, por lo que es necesario seguir investigando para fundamentar mejor las recomendaciones futuras La presencia de más de uno de estos factores de riesgo puede multiplicar el riesgo de resultados adversos Las condiciones modificables deben optimizarse siempre que sea posible 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Edad >70 años 2. Enfermedad coronaria grave que requiere un <i>bypass</i> coronario en el momento del trasplante 3. Fracción de eyección ventricular izquierda reducida <40% 4. Enfermedad cerebrovascular significativa 5. Dismotilidad esofágica grave 6. Trastornos hematológicos intratables, como diátesis hemorrágica, trombofilia o disfunción grave de la médula ósea 7. IMC >35 kg/m² 8. IMC <16 kg/m² 9. Estado funcional limitado con posibilidad de rehabilitación postrasplante 10. Trastornos psiquiátricos, psicológicos o cognitivos que puedan interferir con el cumplimiento terapéutico sin sistemas de apoyo suficientes 11. Sistema de apoyo o plan de cuidados poco fiable 12. Falta de comprensión de la enfermedad y/o del trasplante a pesar de la explicación 13. Infección por <i>Mycobacterium abscessus</i> 14. Infección por <i>Lomentospora prolificans</i> 15. Infección por <i>Burkholderia cenocepacia</i> o <i>gladioli</i> 16. Infección por hepatitis B o C con carga viral detectable y fibrosis hepática 17. Deformidad de la pared torácica o de la columna vertebral que pueda causar restricciones tras el trasplante 18. Soporte vital extracorpóreo 19. Retrasplante en <1 año tras el TP inicial 20. Retrasplante por DCI restrictiva 21. Retrasplante por rechazo mediado por anticuerpos como etiología de DCI
--	---

Otros factores de riesgo

<ul style="list-style-type: none"> Factores de riesgo con implicaciones desfavorables para los resultados a corto y/o largo plazo tras el TP Deberán tenerse en cuenta ya que, aunque sean factores aceptables por los programas de TP, la combinación de varios de estos factores de riesgo puede aumentar el riesgo de malos resultados tras el trasplante 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Edad 65-70 años 2. Tasa de filtrado glomerular 40-60 mL/min/1,73m² 3. Enfermedad coronaria leve a moderada 4. Enfermedad coronaria grave que pueda revascularizarse mediante intervención coronaria percutánea antes del trasplante 5. Pacientes con <i>bypass</i> coronario previo 6. Fracción de eyección ventricular izquierda reducida 40-50% 7. Enfermedad vascular periférica 8. Enfermedades del tejido conectivo (esclerodermia, lupus, miopatías inflamatorias) 9. Enfermedad por reflujo gastroesofágico grave 10. Dismotilidad esofágica
--	--

	11. Trombocitopenia, leucopenia o anemia con alta probabilidad de persistencia tras el trasplante 12. Osteoporosis 13. IMC 30-34,9 kg/m ² 14. IMC 16-17 kg/m ² 15. Fragilidad 16. Hipoalbuminemia 17. Diabetes mal controlada 18. Consumo de marihuana comestible 19. Infección por <i>Scedosporium apiospermum</i> 20. Infección por VIH con carga viral indetectable 21. Cirugía torácica previa 22. Pleurodesis previa 23. Ventilación mecánica 24. Retrasplante previo >1 año por DCI obstructiva
--	--

ABREVIATURAS DE LA TABLA: DCI: disfunción crónica del injerto; IMC: Índice de Masa Corporal; TP: trasplante pulmonar

1.4. Inmunosupresión en trasplante

No existe una pauta inmunosupresora de mantenimiento estandarizada tras la realización de un trasplante de órgano sólido. Los medicamentos empleados difieren, no solo en función del tipo de trasplante del que se trate, sino en función de otros factores como localización geográfica (diferencias en función de pautas establecidas en diferentes países, sistemas de financiación de medicamentos), centro donde se realiza el trasplante (es habitual que existan protocolos específicos por centro) y, por supuesto, características individuales del paciente (riesgo inmunológico, tolerabilidad a los diferentes medicamentos y evolución durante el postrasplante)²⁰.

Otro aspecto a reflejar es que, excepto los corticoides y la ciclosporina, el resto de fármacos empleados como terapia inmunosupresora no disponen de indicación autorizada en todos los tipos de trasplante de órgano sólido²¹. Existen dos motivos para ello: la falta de información procedente de ensayos clínicos que demuestren su eficacia y avalen su utilización para cada tipo concreto de trasplante; en otras ocasiones, el motivo es precisamente el opuesto: la detección en ensayos clínicos de efectos adversos graves (ej. en dos ensayos clínicos realizados en receptores de un trasplante hepático *de novo*, el empleo de sirolimus con ciclosporina o tacrolimus se relacionó con

una mayor incidencia de trombosis de la arteria hepática, la mayoría desembocando en pérdidas del injerto o muerte ^{22, 23, 24, 25}).

Por todo ello, es fundamental la realización de estudios que permitan obtener datos que incrementen el conocimiento sobre el uso de inmunosupresores en la práctica clínica en cada tipo de trasplante.

1.4.1. Pauta inmunosupresora en TP

Tras la realización de este tipo de trasplante, todo receptor debe seguir un tratamiento inmunosupresor de por vida que ayude a disminuir el riesgo de rechazo del injerto pulmonar.

Sin embargo, no se ha definido cuál es el mejor esquema de inmunosupresión en receptores de TP. Dado que son poco frecuentes los ensayos clínicos en esta modalidad de trasplante, las recomendaciones existentes proceden de la extrapolación de los resultados obtenidos de estudios en otro tipo de trasplantes de órgano sólido y de la información existente de estudios de tipo observacional en TP y registros de datos ²⁶.

En la actualidad, de acuerdo con la información del registro de la ISHLT ¹², el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento en el post-TP se basa en una combinación de fármacos: habitualmente se emplea una triple terapia inmunosupresora de mantenimiento, que suele incluir un fármaco inhibidor de calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), un antagonista de la síntesis de purinas (azatioprina o ácido micofenólico) y un corticosteroide. Se ha notificado que al cabo de un año tras la realización del TP, un 62% de los receptores se encuentran con una pauta inmunosupresora de mantenimiento compuesta por una combinación de tacrolimus, micofenolato y prednisona (información procedente del registro de la ISHLT correspondiente al periodo que abarca enero de 2005 a junio de 2018 ¹²).

1.4.1.1. Inhibidores de calcineurina

Los inhibidores de calcineurina, a los cuales pertenece tacrolimus, son fármacos que se fijan selectivamente con gran afinidad a una familia de proteínas citoplasmáticas presentes en la mayoría de las células: las inmunofilinas del citoplasma. La ciclosporina se une a la ciclofilina y el tacrolimus a la FKBP12 (*FK506-binding protein 12*)²⁷.

Tanto ciclosporina como tacrolimus actúan principalmente sobre los linfocitos T colaboradores (o T *helper*, Th, por su nombre en inglés), aunque también pueden producir cierta inhibición en los linfocitos T supresores y linfocitos T citotóxicos.

A diferencia de otros agentes inmunosupresores, como la azatioprina y los agentes alquilantes, la ciclosporina y el tacrolimus no producen una mielosupresión clínicamente significativa²⁸.

Como se ha mencionado previamente, los inhibidores de calcineurina forman parte de la triple terapia empleada en el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento en los receptores de TP. Dentro de esta familia de fármacos, tacrolimus es actualmente el fármaco preferido en la mayoría de centros de TP, frente a ciclosporina, debido a la menor incidencia de rechazo agudo^{29, 30, 31, 32} y mejoría en los resultados a largo plazo observados con su empleo, incluido un menor riesgo de disfunción crónica del injerto^{29, 31, 33, 34} con una similar supervivencia del receptor^{30, 35, 36}.

1.4.1.1.1. Tacrolimus

A comienzos de la década de 1980, los científicos de Fujisawa Pharmaceuticals empezaron a probar caldos fermentados de *Streptomyces* en cultivos mixtos de linfocitos para conocer qué propiedades inhibidoras específicas presentaban. Estas investigaciones dieron como resultado el descubrimiento en 1984 de un hongo del suelo llamado *Streptomyces tsukubaensis* que producía un potente inmunosupresor al que se dio el código FK506 y posteriormente se denominó tacrolimus (acrónimo de *Tsukuba macrolide immuno suppressive*, inmunosupresor macrólido de Tsukuba)³⁷.

En el año 1987 se publicaron los resultados de las primeras pruebas *in vitro* y de los primeros experimentos de trasplantes en animales^{38, 39, 40, 41}. En un primer momento, tacrolimus fue

empleado en trasplantes hepáticos^{42, 43} y el 8 de abril de 1994 la FDA lo aprobó para la prevención del rechazo de trasplantes hepáticos⁴⁴. En España, la fecha de la primera autorización de tacrolimus fue en julio de 1996.

Posteriormente, se ampliaron sus indicaciones de uso a otro tipo de trasplantes, como el renal y cardíaco, y también su uso en formulación tópica para tratamiento de la dermatitis atópica (fecha de aprobación por la FDA: 8 de diciembre de 2000⁴⁵.

1.4.1.1.1.a. Propiedades farmacodinámicas de tacrolimus

En cuanto al mecanismo de acción de tacrolimus, sus efectos a nivel molecular se relacionan con su unión a la proteína citosólica FKBP12. El complejo tacrolimus-FKBP12 se une de manera específica y competitiva con la calcineurina, una fosfatasa dependiente de calcio y calmodulina^{46, 47}, produciendo su inhibición. Esto, a su vez, genera una inhibición en las vías de transducción de señales en los linfocitos T: se inhibe la translocación del factor nuclear de transcripción de células T activadas (NF-AT, del inglés *nuclear factor of activated T cells*), lo que provoca una reducción de la activación transcripcional de los genes de citoquinas para la interleucina (IL)-2, el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, la IL-3, la IL-4, el ligando de CD40 (CD40L [ANOTACIÓN n°1](#)), el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos y el interferón-gamma^{46, 47, 48, 49, 50} (Ver Figura 3).

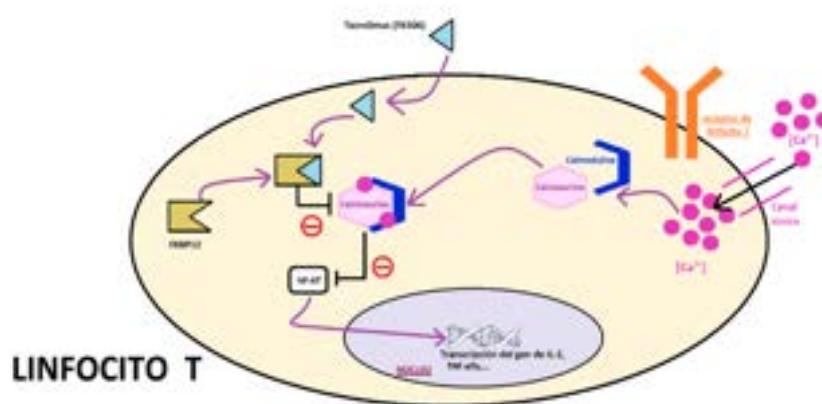


Figura 3. Mecanismo de acción de tacrolimus.

ABREVIATURAS DE LA FIGURA: **Ca²⁺:** ion calcio; **FK506:** tacrolimus; **FKBP12:** *FK506-binding protein 12*; **IL-2:** interleucina 2; **NF-AT:** *Nuclear factor of activated T-cells* (en español, factor nuclear de transcripción de células T activadas); **TNF:** *tumor necrosis factor* (en español, factor de necrosis tumoral)

¹ **ANOTACIÓN – CD40:** Molécula de importancia crucial en la activación del linfocito B, ya que interacciona con la molécula CD40L (ligando del CD40) del linfocito T helper, suministrando una señal imprescindible para la activación, proliferación y diferenciación del linfocito B. [Fuente: Diccionario Médico de la Clínica Universitaria de Navarra, disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/cd40> (último acceso: 6 de mayo de 2023)].

Como consecuencia de todo ello, tacrolimus inhibe la formación de linfocitos T citotóxicos (principales responsables del rechazo del injerto)⁵¹, la activación de los linfocitos T y la proliferación de los linfocitos B dependiente de los linfocitos T colaboradores (o linfocitos Th, como se ha comentado previamente).

La actividad inmunosupresora de tacrolimus ha sido demostrada tanto en experimentos *in vivo* como *in vitro*⁵⁰.

1.4.1.1.1.b. Propiedades farmacocinéticas de tacrolimus

La absorción de tacrolimus ha sido probada a lo largo de todo el tracto gastrointestinal humano⁵²,^{53, 54} y es independiente de la secreción biliar.

La absorción de tacrolimus es variable y tiene una baja biodisponibilidad oral, con una considerable variabilidad intra- e interindividual que oscila entre el 4-89% (media en torno al 25% en receptores de trasplante renal y hepático y en pacientes con insuficiencia renal)^{55, 56, 57}.

La absorción de tacrolimus es mayor con el estómago vacío, ya que los alimentos disminuyen su biodisponibilidad.

Tras la administración oral de tacrolimus en cápsulas, las concentraciones máximas ($C_{\text{máx}}$) en sangre se alcanzan en aproximadamente 1-3 horas ($t_{\text{máx}}$)⁵⁸.

Tabla 2. Farmacocinética de las formulaciones vía oral de tacrolimus en adultos

[adaptado de UpToDate®²⁷]

Formulación (marca comercial)			
	Tacrolimus de liberación inmediata (Prograf®)	Tacrolimus de liberación prolongada - cápsulas (Advagraf®)	Tacrolimus de liberación prolongada - comprimidos (Envarsus®)
Biodisponibilidad oral	7-32%	12-19%	Se absorbe un 50% mejor que la cápsula de liberación inmediata
Efecto de la alimentación en la absorción	<ul style="list-style-type: none">Comida con alto contenido en grasas: $\downarrow C_{\text{máx}}$ en un 77% y $\downarrow AUC$ en un 37%.Comida de alto contenido en carbohidratos: $\downarrow C_{\text{máx}}$ en un 65% y $\downarrow AUC$ en un 28%.Debe tomarse con el estómago vacío.	<ul style="list-style-type: none">Comida con alto contenido en grasas: $\downarrow C_{\text{máx}}$ en un 77% y $\downarrow AUC$ en un 25%.Debe tomarse preferentemente con el estómago vacío al menos 1 hora antes de una comida o al menos 2 horas después de una comida.	<ul style="list-style-type: none">Comida con alto contenido en grasas: $\downarrow C_{\text{máx}}$ en un 22% y $\downarrow AUC$ en un 55%.Administración vespertina: $\downarrow AUC$ en un 15%.Debe tomarse con el estómago vacío.

Tabla 2. Farmacocinética de las formulaciones vía oral de tacrolimus en adultos[adaptado de UpToDate®²⁷]

Formulación (marca comercial)			
	Tacrolimus de liberación inmediata (Prograf®)	Tacrolimus de liberación prolongada - cápsulas (Advagraf®)	Tacrolimus de liberación prolongada - comprimidos (Envarsus®)
Metabolismo y aclaramiento[^]	Metabolizado por CYP3A4/5 en metabolitos activos (ej. 13-O-dimetil) e inactivos eliminados por vía fecal. Sustrato de P-gp.		
Inhibición de enzimas y transportadores[^]	Puede ser un inhibidor de la P-gp; los datos justificativos se limitan a los efectos <i>in vitro</i> (se desconoce el efecto clínico).		
Semivida de eliminación en horas (rango) *	12 (2-36)	38 (35-41)	31 (23-39)

^La clasificación de los efectos de tacrolimus en el metabolismo de los medicamentos se basa en la guía de la FDA

*prolongada en insuficiencia hepática grave

ABREVIATURAS DE LA TABLA: AUC: área bajo la curva (del inglés, *Area Under the Curve*); C_{máx}: concentración máxima; CYP3A4: citocromo P450 3A4; P-gp: glicoproteína-P

Existe una sólida correlación entre el área bajo la curva o AUC (por sus siglas en inglés para *Area Under the Concentration time Curve*) y los niveles mínimos en sangre total en estado estacionario con todas las formulaciones de tacrolimus, por lo que la monitorización de las concentraciones mínimas en sangre permite obtener una buena estimación de la exposición sistémica^{50, 59}.

Tacrolimus puede administrarse de manera segura por vía sublingual (utilizando el polvo extraído de las cápsulas de liberación inmediata), garantizando una buena absorción en pacientes en los que no se pueda emplear la vía oral. Existen varios estudios publicados que han probado la eficacia de la administración sublingual en diferentes modalidades de trasplante y que han demostrado una absorción equivalente o mejor que la administración oral^{60, 61, 62, 63}. En el ámbito del TP en concreto, la administración sublingual ha mostrado una mayor biodisponibilidad que los comprimidos ingeridos^{64, 65, 66}.

Tacrolimus se distribuye ampliamente en el organismo en los eritrocitos, pulmones, riñones, páncreas, hígado, corazón y bazo⁶⁷.

En la circulación sanguínea, su unión a los eritrocitos produce un cociente de distribución de concentraciones en sangre/plasma de aproximadamente 20:1. Esto se debe a la elevada concentración de la proteína FKBP12 en el interior de los eritrocitos⁵⁶.

En el plasma, tacrolimus se une principalmente a las proteínas plasmáticas (>98,8%), en particular a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida α -1^{50, 68}.

Únicamente la proporción de fármaco no unido es capaz de entrar en los linfocitos y ejercer sus efectos inmunosupresores.

Tacrolimus es ampliamente metabolizado en hígado, pero también presenta un considerable metabolismo presistémico en la pared intestinal por las isoenzimas CYP3A gastrointestinales del citocromo P450 (CYP450 3A). Además, tacrolimus también es sustrato de la glicoproteína-P (P-gp) de membrana que, a nivel intestinal, origina un aclaramiento variable para los distintos individuos.

Todo ello contribuye a explicar la gran variabilidad en la velocidad y grado de absorción del fármaco^{69, 70}.

Al entrar en los enterocitos, como ya se ha comentado, es metabolizado por las isoenzimas del CYP450 3A, mayoritariamente CYP3A4 y CYP3A5⁷¹.

La porción de tacrolimus parental que escapa al metabolismo intestinal entra en el sistema portal hepático y llega al hígado, donde es metabolizado por CYP3A4 y CYP3A5⁵².

En diferentes estudios se ha demostrado que CYP3A5 es la enzima predominante en el metabolismo de tacrolimus y que CYP3A4, aunque contribuye, tiene una menor eficiencia^{72, 73}.

Entre los diferentes metabolitos de tacrolimus, el más prevalente es el 13-O-demetil-tacrolimus⁷⁴, que presenta una actividad farmacológica 10 veces menor que tacrolimus⁵⁵. Con excepción del 31-O-demetil-tacrolimus, que es un metabolito menor pero con una actividad inmunosupresora comparable a la del tacrolimus⁷⁵, el resto de metabolitos de tacrolimus presentan una débil actividad farmacológica^{75, 76} por lo que no contribuyen significativamente a su efecto farmacológico⁵⁰.

Tacrolimus se caracteriza por un bajo aclaramiento total.

La media del aclaramiento total del organismo es de 2,25 litros/hora, pero en pacientes trasplantados se han observado tasas más elevadas. Este aumento se ha relacionado con ciertas condiciones que pueden aparecer en el postrasplante, como los niveles bajos de hematocrito y

proteínas (que producen un aumento en la fracción libre de tacrolimus) o los aumentos del metabolismo inducidos por el uso de corticosteroides. Además, los valores de aclaramiento reportados en pacientes trasplantados también han mostrado ser diferentes en función del tipo de aloinjerto: 6,7 litros/hora en receptores de trasplante renal, 4,1 litros/hora en receptores de trasplante hepático y 3,9 litros/hora en receptores de trasplante cardíaco⁵⁰.

La semivida de eliminación de tacrolimus es larga y variable. En individuos sanos, la semivida de eliminación en sangre es de aproximadamente 43 horas, pero se reduce en pacientes trasplantados en base a su mayor aclaramiento.

La mayor parte de la excreción de tacrolimus se produce a través de las heces (aproximadamente un 93%) y en un pequeño porcentaje es excretado a través de la orina (<1% como fármaco inalterado)⁶⁷.

El porcentaje de tacrolimus no metabolizado detectado en heces y orina es menor del 1%, lo que indica que el fármaco es metabolizado casi por completo antes de su eliminación. La vía de eliminación mayoritaria es la biliar, tras su metabolismo hepático⁵⁰.

[1.4.1.1.1.c. Formulaciones de tacrolimus disponibles](#)

Existen formulaciones orales, intravenosas y tópicas de tacrolimus. En el área de trasplante únicamente se emplean las dos primeras.

Dentro de las formulaciones orales, se incluye una formulación de liberación inmediata que requiere de dos administraciones al día (Prograf®) y dos formulaciones de liberación prolongada: las cápsulas de tacrolimus de liberación prolongada de administración única diaria (Advagraf®) y los comprimidos de liberación modificada de administración una vez al día (Envarsus®). Estas formas farmacéuticas no son intercambiables, ya que tienen perfiles farmacocinéticos diferentes⁷⁷.

La formulación intravenosa de tacrolimus debe evitarse y únicamente deberá valorarse su uso en caso de no ser posible la administración enteral del fármaco, ya que esta formulación intravenosa se asocia a mayor toxicidad por su contenido en derivados del aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado que pueden ocasionar neurotoxicidad, nefrotoxicidad y anafilaxia²¹.

1.4.1.2. Terapia inmunosupresora de inducción

Además de la inmunosupresión de mantenimiento, es frecuente que se aplique una terapia inmunosupresora de inducción en algunos centros en el periodo perioperatorio y/o en el postoperatorio inmediato.

Los agentes empleados en la terapia de inducción se dirigen principalmente a los linfocitos T y actúan haciendo disminuir su número y/o provocando la interrupción de su activación y proliferación. De esta manera, se intenta reducir el riesgo de rechazo temprano mediado por células T⁷⁸.

Según los datos más recientes del registro de la ISHLT, la proporción de pacientes que reciben inmunosupresión de inducción ha aumentado en la última década, siendo un 76% los receptores adultos de TP que recibieron algún agente de inducción en 2016⁷⁹. Los tres agentes de inducción más empleados son: basiliximab, que reconoce la cadena α del receptor de la IL-2 (antígeno CD25) en la superficie linfocitaria; globulina antitimocítica polyclonal y alemtuzumab, que reconoce a la glicoproteína de superficie celular CD52, induciendo una depleción de linfocitos, principalmente T. En un estudio de cohortes retrospectivo con 3.970 receptores adultos de TP incluidos en el registro ISHLT⁸⁰ se dividió a la cohorte en tres grupos en función del uso de la inducción: ninguna, antagonistas del receptor de la IL-2 y globulina antitimocítica polyclonal. Los resultados de este estudio reflejaron que el empleo de un antagonista del receptor de la IL-2 se asociaba con una menor incidencia de rechazo agudo (15% frente a 22%, $p<0,0005$) y con una mayor tasa de supervivencia del injerto a los 4 años (64% frente a 57%, log-rank $p=0,0067$) en comparación con la ausencia de inmunosupresión de inducción.

1.4.2. Particularidades de la terapia inmunosupresora en TP: uso fuera de ficha técnica

Los fármacos empleados en la terapia inmunosupresora de mantenimiento no cuentan con indicación en ficha técnica para todas las modalidades de trasplante, como se ha mencionado previamente.

En el caso concreto de tacrolimus, actualmente en España, los diferentes medicamentos comercializados que contienen dicho principio activo únicamente disponen de indicación en trasplante de tipo renal, hepático y ciertas formulaciones también incluyen en su ficha técnica la indicación en trasplante cardíaco.

Tras realizar una consulta en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS)⁸¹ introduciendo el principio activo “tacrolimus”, con fecha 13/08/2024 la aplicación muestra un total de 45 resultados. De los resultados mostrados, únicamente se emplean en trasplante los medicamentos clasificados bajo el código ATC L04AD02 (Grupo Anatómico: agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; Grupo Terapéutico: agentes inmunosupresores; Grupo Farmacológico: inmunosupresores; Subgrupo químico: inhibidores de la calcineurina) ⁸², quedando excluidas las formulaciones de tacrolimus en pomada ya que no son empleadas como inmunosupresores en trasplante (estas últimas se engloban bajo el código ATC D11AH01 - Grupo Anatómico: dermatológicos; Grupo Terapéutico: otros preparados dermatológicos; Grupo Farmacológico: otros preparados dermatológicos; Subgrupo químico: agentes de la dermatitis, excluyendo corticosteroides) ⁸².

Todas las formulaciones con indicación en trasplante son de prescripción médica de tipo hospitalario y, de manera específica, la formulación para administración en perfusión es además únicamente de uso hospitalario.

En la Tabla 3 se muestran las diferentes especialidades farmacéuticas comercializadas en España y la modalidad de trasplante de órgano sólido para la que presentan indicación recogida en sus respectivas fichas técnicas.

Tabla 3. Información sobre las indicaciones de tacrolimus según tipo de trasplante de órgano sólido [fuente de información: fichas técnicas de presentaciones de tacrolimus comercializadas en España].

Principio activo	Nombre comercial	Vía de administración	Forma farmacéutica	Tipo de trasplante de órgano sólido (Indicaciones terapéuticas)				Información complementaria		
				RENAL	HEPÁTICO	CARDÍACO	PULMONAR	Dosis	Fecha de autorización de comercialización	Fecha de la ficha técnica o última actualización
TACROLIMUS MONOHIDRATO	Adoport® cápsulas duras EFG	vía oral	cápsula dura	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo – A y P)	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo – A y P)	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo – A y P)	FFT	0,5 mg ^[83]	17/03/2011 (AEMPS)	07/2022 (AEMPS)
								1 mg ^[84]	17/03/2011 (AEMPS)	07/2022 (AEMPS)
								2 mg ^[85]	30/01/2015 (AEMPS)	07/2022 (AEMPS)
								5 mg ^[86]	17/03/2011 (AEMPS)	07/2022 (AEMPS)
TACROLIMUS	Advagraf® cápsulas duras de liberación prolongada	vía oral	cápsula dura de liberación prolongada	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo – A)	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo – A)	FFT	FFT	0,5 mg ^[87]	23/04/2007 (EMA)	11/05/2024 (EMA)
								1 mg ^{[88] [89]}	23/04/2007 (EMA)	11/05/2024 (EMA)
								3 mg ^[90]	23/04/2007 (EMA)	11/05/2024 (EMA)
								5 mg ^[91]	23/04/2007 (EMA)	11/05/2024 (EMA)
TACROLIMUS MONOHIDRATO	Conferoport® cápsulas duras de liberación prolongada EFG	vía oral	cápsula dura de liberación prolongada	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo – A)	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo – A)	FFT	FFT	0,5 mg ^[92]	12/11/2019 (AEMPS)	03/2024 (AEMPS)
								1 mg ^[93]	12/11/2019 (AEMPS)	03/2024 (AEMPS)
								2 mg ^[94]	12/11/2019 (AEMPS)	03/2024 (AEMPS)
								3 mg ^[95]	12/11/2019 (AEMPS)	03/2024 (AEMPS)
								5 mg ^[96]	12/11/2019 (AEMPS)	03/2024 (AEMPS)
TACROLIMUS MONOHIDRATO	Tacrolimus Stadafarmá® cápsulas duras de liberación prolongada	vía oral	cápsula dura de liberación prolongada	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo – A)	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo – A)	FFT	FFT	0,5 mg ^[97]	12/09/2022 (AEMPS)	12/2023 (AEMPS)
								1 mg ^[98]	12/09/2022 (AEMPS)	12/2023 (AEMPS)
								3 mg ^[99]	12/09/2022 (AEMPS)	12/2023 (AEMPS)
								5 mg ^[100]	12/09/2022 (AEMPS)	12/2023 (AEMPS)
TACROLIMUS	Tacrolimus Stada® cápsulas duras EFG	vía oral	cápsula dura	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo – A y P)	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo – A y P)	FFT	FFT	0,5 mg ^[101]	28/03/2011 (AEMPS)	04/2023 (AEMPS)
								1 mg ^[102]	28/03/2011 (AEMPS)	04/2023 (AEMPS)
TACROLIMUS MONOHIDRATO	Envarsus® comprimidos de liberación prolongada	vía oral	comprimido de liberación modificada	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo – A)	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo – A)	FFT	FFT	0,75 mg ^[103]	18/07/2014 (EMA) 16/04/2015 (AEMPS)	07/2022 (AEMPS) 23/01/2023 (EMA)
								1 mg ^{[104][105]}	18/07/2014 (EMA) 16/04/2015 (AEMPS)	07/2022 (AEMPS) 23/01/2023 (EMA)
								4 mg ^[106]	18/07/2014 (EMA) 16/04/2015 (AEMPS)	07/2022 (AEMPS) 23/01/2023 (EMA)
TACROLIMUS MONOHIDRATO	Modigraf® granulado para suspensión oral	vía oral	granulado para suspensión oral	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo – A y P)	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo – A y P)	FFT	FFT	0,2 mg ^[107]	15/05/2009 (EMA) 30/07/2009 (AEMPS)	18/10/2023 (EMA)
								1 mg ^[108]	15/05/2009 (EMA) 30/07/2009 (AEMPS)	18/10/2023 (EMA)

Tabla 3. Información sobre las indicaciones de tacrolimus según tipo de trasplante de órgano sólido [fuente de información: fichas técnicas de presentaciones de tacrolimus comercializadas en España].

Principio activo	Nombre comercial	Vía de administración	Forma farmacéutica	Tipo de trasplante de órgano sólido (Indicaciones terapéuticas)				Información complementaria		
				RENAL	HEPÁTICO	CARDÍACO	PULMONAR	Dosis	Fecha de autorización de comercialización	Fecha de la ficha técnica o última actualización
TACROLIMUS	Prograf® cápsulas duras	vía oral	cápsula dura	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo –A y P)	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo –A y P)	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo –A y P)	FFT	0,5 mg ^[109]	12/07/2000 (AEMPS)	10/2022 (AEMPS)
								1 mg ^[110]	01/07/1996 (AEMPS)	10/2022 (AEMPS)
								5 mg ^[111]	01/07/1996 (AEMPS)	10/2022 (AEMPS)
TACROLIMUS	Prograf® concentrado para solución para perfusión	vía intravenosa	concentrado para solución para perfusión	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo –A y P)	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo –A y P)	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo –A y P)	FFT	5 mg/ml ^[112]	01/07/1996 (AEMPS)	10/2022 (AEMPS)
TACROLIMUS	Tacni® cápsulas duras EFG	vía oral	cápsula dura	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo –A y P)	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo –A y P)	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo –A y P)	FFT	0,5 mg ^[113]	13/01/2011 (AEMPS)	07/2022 (AEMPS)
								1 mg ^[114]	13/01/2011 (AEMPS)	07/2022 (AEMPS)
								5 mg ^[115]	13/01/2011 (AEMPS)	07/2022 (AEMPS)
TACROLIMUS MONOHIDRATO	Tacforius® cápsulas duras de liberación prolongada EFG	vía oral	cápsula dura de liberación prolongada	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo –A)	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo –A)	FFT	FFT	0,5 mg ^[116]	08/12/2017 (EMA) 18/04/2018 (AEMPS)	10/01/2023 (EMA)
								1 mg ^[117]	08/12/2017 (EMA) 18/04/2018 (AEMPS)	10/01/2023 (EMA)
								3 mg ^[118]	08/12/2017 (EMA) 18/04/2018 (AEMPS)	10/01/2023 (EMA)
								5 mg ^[119]	08/12/2017 (EMA) 18/04/2018 (AEMPS)	10/01/2023 (EMA)
TACROLIMUS	Tacrolimus Cinfa® cápsulas duras EFG	vía oral	cápsula dura	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo –A y P)	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo –A y P)	<input checked="" type="checkbox"/> (PR y TTO de rechazo –A y P)	FFT	0,5 mg ^[120]	25/06/2012 (AEMPS)	10/2022 (AEMPS)
								1 mg ^[121]	25/06/2012 (AEMPS)	10/2022 (AEMPS)
								5 mg ^[122]	25/06/2012 (AEMPS)	10/2022 (AEMPS)
TACROLIMUS MONOHIDRATO	Protopic® pomada	uso cutáneo	Pomada	N/A	N/A	N/A	N/A	0,3 mg/g (0,03%) ^[123]	27/02/2002 (EMA) 06/06/2002 (AEMPS)	13/02/2024 (EMA)
								0,3 mg/g (0,03%) ^[124]	27/02/2002 (EMA) 06/06/2002 (AEMPS)	13/02/2024 (EMA)
								1 mg/g (0,1%) ^[125]	27/02/2002 (EMA) 06/06/2002 (AEMPS)	13/02/2024 (EMA)
								1 mg/g (0,1%) ^[126]	27/02/2002 (EMA) 06/06/2002 (AEMPS)	13/02/2024 (EMA)

Tabla 3. Información sobre las indicaciones de tacrolimus según tipo de trasplante de órgano sólido [fuente de información: fichas técnicas de presentaciones de tacrolimus comercializadas en España].

Principio activo	Nombre comercial	Vía de administración	Forma farmacéutica	Tipo de trasplante de órgano sólido (Indicaciones terapéuticas)				Información complementaria		
				RENAL	HEPÁTICO	CARDÍACO	PULMONAR	Dosis	Fecha de autorización de comercialización	Fecha de la ficha técnica o última actualización
TACROLIMUS MONOHIDRATO	Cellmune® 1 mg/g pomada	uso cutáneo	Pomada	N/A	N/A	N/A	N/A	1 mg/g ^[127]	17/01/2018 (AEMPS)	03/2024 (AEMPS)

FFT: uso fuera de ficha técnica

ABREVIATURAS DE LA TABLA: A: pacientes adultos; N/A: no aplica. Formulación no empleada en trasplante; P: pacientes pediátricos; PR: profilaxis del rechazo del trasplante; TTO: tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente a los tratamientos con otros medicamentos inmunosupresores

ANOTACIÓN: para trasplantes de páncreas e intestino la información en ficha técnica relacionada con las recomendaciones de dosificación es similar a la de TP, puesto que son modalidades de trasplante de órgano sólido que, al igual que pulmón, cuentan con datos limitados procedentes de ensayos clínicos prospectivos.

Como se puede apreciar, en la actualidad en España no se dispone de ninguna presentación comercializada que contenga como principio activo tacrolimus y que cuente con indicación para la profilaxis ni para el tratamiento del rechazo de aloinjerto pulmonar.

Sin embargo, en Estados Unidos basándose en los resultados de un estudio observacional que aportaba pruebas de eficacia en el mundo real, la FDA realizó una actualización de las fichas técnicas de tacrolimus (formulaciones en cápsulas, inyecciones para uso intravenoso y gránulos para suspensión oral, Prograf®) en julio de 2021 ¹²⁸. Ese estudio observacional, financiado por el Departamento de Salud y Servicios Humanos, aportó pruebas de la eficacia de tacrolimus para prevenir el rechazo en adultos y niños receptores de un TP. Para su realización se recogieron datos reales del Registro Científico de Receptores de Trasplantes de los Estados Unidos (*United States Scientific Registry of Transplant Recipients, SRTR*), que incluye la información de todos los TP realizados en el país y los datos de mortalidad del Archivo Maestro de Defunciones de la Administración de la Seguridad Social (*Social Security Administration's Death Master File*). Los investigadores observaron una mejoría de los resultados entre los receptores de TP que recibieron tacrolimus como parte de su medicación inmunosupresora, en comparación con los resultados que mostraba la historia natural de receptores sin terapia inmunosupresora o con una terapia inmunosupresora mínima ¹²⁹.

Desde el 16 de julio de 2021, la FDA aprobó el uso de tacrolimus en combinación con otros fármacos inmunosupresores para la prevención del rechazo en pacientes adultos y pediátricos sometidos a un TP ¹²⁹, manteniendo además las indicaciones ya incluidas previamente en la ficha técnica para otro tipo de modalidades de trasplante de órgano sólido (hígado, riñón y corazón). De manera similar, los agentes de inducción tampoco cuentan con indicación en ficha técnica para todas las modalidades de trasplante y, de hecho, algunos como alemtuzumab ni siquiera cuentan con indicación en trasplante ¹³⁰.

Por este motivo, una vez que cada candidato a un TP es valorado en sesión multidisciplinar y se considera apto para inclusión en la lista de espera a trasplante, es citado para, además de

evaluarle desde el punto de vista clínico y valorar su grado de apoyo familiar, explicarle los beneficios y riesgos de la realización del trasplante así como todos los procedimientos asociados, entre los que se encuentra la entrega de los consentimientos informados para aceptación de la prescripción de los fármacos inmunosupresores, y de otro tipo, que se emplearán (o que pueden ser potencialmente necesarios) y que no disponen de indicación en ficha técnica para TP (basiliximab, gammaglobulina anti-CMV, everolimus, micofenolato, rituximab, timoglobulina).

1.4.3. Monitorización terapéutica de niveles en sangre de tacrolimus

La monitorización de niveles plasmáticos de un fármaco está justificada cuando existe la necesidad de controlar el tratamiento mediante la determinación de las concentraciones que se alcanzan, se cumplen unos requisitos que justifican la utilidad de esta medición (necesidad de asegurar la eficacia y prevenir toxicidad; dificultad para valorar clínicamente la eficacia y/o la toxicidad; necesidad de asegurar la adherencia al tratamiento; fármacos con estrecho margen terapéutico; situaciones donde existe dificultad para ajustar la dosis) y existe una garantía de que se realiza y se interpreta de manera adecuada ¹³¹.

Los fármacos inhibidores de calcineurina, familia a la que pertenece tacrolimus, se caracterizan por presentar una importante variabilidad intra- e interindividual desde el punto de vista farmacocinético y un estrecho margen terapéutico (pueden existir intoxicaciones incluso con el empleo de dosis habituales), por lo que la monitorización de niveles en sangre está justificada ^{132, 133}.

La gran variabilidad farmacocinética es especialmente relevante en los receptores de un TP debido al frecuente desarrollo de gastroparesia postoperatoria ¹³⁴. Además, también debe tenerse en cuenta que los pacientes con fibrosis quística presentan una peor biodisponibilidad como consecuencia de la insuficiencia pancreática asociada a su enfermedad ^{135, 136, 137, 138, 139},

¹⁴⁰

La monitorización de tacrolimus desde el punto de vista farmacocinético puede realizarse gracias a que existe una correlación aceptable entre la concentración predosis, también llamada mínima o valle (C₀) y el AUC como parámetro de exposición al tratamiento ^{141, 142}, de modo que se utiliza dicho nivel predosis como referencia para el ajuste de la dosis. Tacrolimus es un fármaco que cuenta con una buena relación entre sus concentraciones en sangre y sus efectos, otra condición necesaria para que la monitorización de niveles sea útil. Por otra parte, estudios realizados en trasplante de órgano sólido han mostrado una relación entre la exposición al tacrolimus y el riesgo de rechazo agudo ^{143, 144} y de acontecimientos adversos relacionados con el fármaco ^{145, 146}.

En conjunto, la concentración predosis se utiliza en la mayoría de los centros de trasplante para la monitorización rutinaria de tacrolimus, si bien, se ha propuesto la monitorización mediante el AUC al menos una vez en el periodo inicial y una vez en el periodo estable, para cada receptor de trasplante, con el fin de comprobar la exposición global a tacrolimus ¹⁴⁶.

La monitorización de tacrolimus se realiza mediante la determinación en sangre total de las concentraciones mínimas a las 12 horas (para las formulaciones de liberación inmediata) o a las 24 horas (para las formulaciones de liberación prolongada) ¹⁴⁷.

La determinación de las concentraciones en sangre de tacrolimus debe comprobarse a los 2-3 días del inicio del tratamiento y tras cualquier modificación de dosis.

Por lo general, en la etapa inmediata tras el trasplante, las concentraciones se miden cada 1-2 días mientras el paciente se encuentra hospitalizado. Tras el alta, estas determinaciones se van espaciando en el tiempo: 1-2 veces por semana durante el primer mes, semanalmente hasta el tercer mes postrasplante, cada 2 semanas hasta el sexto mes postrasplante y, posteriormente de manera mensual. Esta pauta de seguimiento puede variar en función del tipo de trasplante y las necesidades de cada paciente. Así, en pacientes estables y de bajo riesgo, pueden monitorizarse las concentraciones incluso cada 2-3 meses.

En todos los casos, siempre que se prescriban o retiren fármacos que puedan afectar al metabolismo de tacrolimus, es necesario aumentar la frecuencia de las determinaciones ²⁷.

1.4.3.1. Intervalos de referencia de niveles séricos de tacrolimus en TP

Cada tipo de trasplante presenta unos intervalos de inmunosupresión objetivo específicos.

Además de las características diferenciadoras en cuanto a tipo de trasplante de órgano sólido, cabe mencionar otra particularidad a tener en cuenta: el nivel de inmunosupresión ha de ser más intenso en los primeros meses postrasplante (cuando mayor es el riesgo de rechazo del aloinjerto) y posteriormente, en caso de evolución favorable, se podrá ir disminuyendo esta intensidad en el nivel de inmunosupresión con el objetivo de reducir los efectos secundarios de los propios fármacos inmunosupresores.

En el caso del TP, el grado de inmunosupresión requerido es mayor al de otro tipo de trasplantes de órgano sólido debido a sus características particulares: los pulmones, a través de la vía aérea, se encuentran en contacto con el medio exterior y, por tanto, están expuestos a los patógenos que puedan existir en el ambiente. Además de esta exposición, tras la cirugía de TP se producen algunas modificaciones que pueden facilitar el desarrollo de infecciones respiratorias ya que la denervación pulmonar provoca una alteración del reflejo de la tos, un aclaramiento mucociliar disfuncional y una alteración del drenaje linfático ¹⁴⁸.

El ajuste de dosis de tacrolimus tras la realización de un trasplante torácico suele realizarse en función de los niveles valle, siguiendo como referencia unos intervalos terapéuticos propuestos hace más de 20 años para los receptores de trasplantes renales y hepáticos. Como se ha mencionado con anterioridad, el nivel de inmunosupresión objetivo varía según la etapa post-TP, recomendándose niveles de entre 10-25 ng/mL durante las 2 primeras semanas, 10-20 ng/mL durante las 6-10 semanas siguientes y 10-15 ng/mL a partir de entonces ¹⁴⁹. Sin embargo, estos objetivos de CO nunca han sido revisados formalmente y, dado que no se fundamentan en la realización de ningún ensayo de cuantificación de concentraciones en sangre, deben

interpretarse y aplicarse con precaución en la práctica clínica habitual, tal y como señala el Documento de Consenso sobre monitorización terapéutica de tacrolimus elaborado por Brunet *et al.* en 2019¹⁴⁶. En la mayoría de los centros se establece un intervalo de referencia de concentraciones mínimas de tacrolimus de entre 5-15 µg/L (o ng/mL)¹⁵⁰. Los intervalos de concentraciones son una referencia, pero el objetivo debe individualizarse en cada caso concreto, pudiendo ser preciso un ajuste al alza o a la baja en función de las necesidades de cada paciente. Así, ante la presencia de episodios de rechazo se necesitará de un ajuste para intentar conseguir niveles en la parte superior del intervalo propuesto para la etapa postrasplante en la que se encuentre el paciente; en cambio, en el caso de pacientes que presenten efectos adversos graves, infecciones graves y/o de repetición será preciso realizar un ajuste hacia la parte inferior del intervalo propuesto.

1.5. Seguimiento y evolución de los receptores de un TP

1.5.1. Disfunción primaria del injerto pulmonar

La disfunción primaria del injerto (DPI) hace referencia al síndrome de lesión pulmonar aguda que puede ocurrir en la fase temprana tras la realización de un TP.

Para su diagnóstico deben realizarse una serie de evaluaciones, si bien el momento exacto de realización ha sido objeto de debate.

Tras una revisión de la literatura, el Grupo de Consenso sobre DPI de la ISHLT¹⁵¹ propuso que se mantuvieran como momentos de evaluación los que ya se venían empleando: 0h, 24h, 48h y 72h, permitiendo clasificar el grado de DPI de 0 a 3 (Ver Tabla 4).

Tabla 4. Clasificación de la DPI pulmonar.

Tabla modificada a partir de la “Table 4 - The 2016 International Society for Heart and Lung Transplantation Primary Graft Dysfunction Definition”, de Snell *et al.* 2017¹⁵¹

GRADO de DPI	Radiografía de tórax: infiltrados compatibles con edema pulmonar	Ratio de P_aO_2/FiO_2
DPI grado 0	Ausente	cualquiera
DPI grado 1	Presente	>300
DPI grado 2	Presente	200 – 300
DPI grado 3	Presente	<200

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **FIO2:** fracción de oxígeno inspirado; **PaO2:** presión parcial arterial de oxígeno; **DPI:** Disfunción Primaria del Injerto

1.5.2. Rechazo agudo del injerto pulmonar: celular y humorral

El rechazo es una respuesta inmune de tipo específico por parte del receptor hacia el injerto pulmonar, como extensión de la respuesta normal del huésped frente a antígenos externos¹⁵².

Según el informe de 2019 de la ISHLT, aproximadamente un 27% de receptores de TP habían experimentado al menos un episodio de rechazo agudo en el primer año postrasplante¹².

Entre los factores que contribuyen a las elevadas tasas de rechazo tras un TP hay que señalar el efecto de su constante exposición ambiental y la mayor susceptibilidad del pulmón a las infecciones¹⁵³.

El diagnóstico de rechazo agudo se clasifica según el proceso inmunitario subyacente sospechoso de causar daño al injerto pulmonar. De esta forma, se diferencia entre rechazo celular agudo o rechazo humorral (también denominado rechazo mediado por anticuerpos). El celular es más frecuente que el humorral¹⁵⁴.

1.5.2.1. Rechazo celular agudo

Las moléculas de la superficie celular codificadas por el complejo mayor de histocompatibilidad, comúnmente llamados antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés, *Human Leukocyte Antigen*) son la base para diferenciar lo propio de lo extraño. Los antígenos HLA son los principales inductores del rechazo celular. El polimorfismo de estos antígenos HLA provoca una gran variedad entre individuos de la misma especie genéticamente distintos. Con todo, es preciso señalar que también otros antígenos no-HLA pueden inducir un rechazo del injerto¹⁵⁵.

En el rechazo celular agudo, el daño al injerto pulmonar está mediado por los linfocitos T *helper* del receptor después de detectar e interaccionar con los antígenos HLA, u otros antígenos, presentes en el tejido del donante. Los linfocitos T *helper*, tras reconocer a estos antígenos, desencadenan una cascada inmunológica con liberación de citocinas que estimulan la proliferación de linfocitos T citotóxicos contra las células del donante.

En el año 2007, desde la ISHLT se realizó una revisión para la estandarización de la nomenclatura empleada en el diagnóstico de rechazo pulmonar, actualizando la previa de 1996¹⁵⁶. En dicho documento, se refleja que el rechazo agudo celular se puede clasificar en función de la intensidad y grado de extensión del infiltrado inflamatorio perivasculares (identificado dentro del "grado A") y del grado de inflamación a nivel de las vías aéreas pequeñas en forma de bronquiolitis linfocítica (identificado dentro del denominado "grado B").

Para el diagnóstico de rechazo agudo es necesaria la realización de una broncoscopia con la que obtener muestras de biopsia transbronquial, siendo recomendable obtener al menos cinco piezas de parénquima pulmonar alveolar.

Se establece que el diagnóstico de rechazo agudo se basa exclusivamente en la presencia de infiltrados perivasculares e intersticiales de células inflamatorias mononucleares en el parénquima pulmonar. El grado histológico del rechazo celular agudo se obtiene en función de la intensidad del infiltrado de células mononucleares perivasculares y de la distribución de éstas (incluida la extensión más allá de la adventicia vascular a los septos alveolares adyacentes). Es

habitual que suela afectar a más de un vaso (especialmente en muestras de biopsia transbronquial adecuadas), pero ocasionalmente se observa como un infiltrado perivascular solitario. En el consenso publicado en 2007, previamente mencionado, se estableció que en caso de que se identifiquen múltiples focos de rechazo, se otorgará como grado de clasificación aquel correspondiente con el patrón de rechazo más avanzado, que no tiene por qué coincidir con el patrón predominante.

Para detallar el grado de inflamación a nivel de las vías respiratorias pequeñas (como los bronquiolos terminales o respiratorios), se emplea el grado B de la ISHLT. Los bronquios deben describirse por separado. En caso de que no se identifiquen en la biopsia las vías aéreas pequeñas o si en la muestra de biopsia se aprecian pruebas evidentes de infección, debe categorizarse usando el grado "Bx".

En las Tablas 5 y 6 se muestran las clasificaciones de los distintos grados de rechazo agudo celular, según las definiciones de 2007 de la ISHLT.

Tabla 5. Rechazo agudo celular.

Tabla creada a partir de la información de Stewart *et al.*, 2007¹⁵⁶ y Parulekar *et al.*, 2019¹⁵⁷

GRADO	GRAVEDAD	DESCRIPCIÓN HISTOLÓGICA
A0	sin rechazo agudo	El parénquima pulmonar es normal. No hay evidencia de infiltrados de células mononucleares, hemorragia o necrosis
A1	rechazo agudo mínimo	Se observan infiltrados mononucleares perivasculares dispersos, poco frecuentes, de 2-3 células de grosor
A2	rechazo agudo leve	Se caracteriza por infiltrados mononucleares perivasculares más frecuentes, fácilmente reconocibles a bajo aumento. Estos infiltrados pueden incluir linfocitos, macrófagos y eosinófilos
A3	rechazo agudo moderado	Densos infiltrados mononucleares perivasculares frecuentemente asociados con endotelitis; extensión del infiltrado inflamatorio a los septos alveolares y espacios aéreos. Es frecuente la presencia de eosinófilos y, ocasionalmente, también puede haber neutrófilos
A4	rechazo agudo grave	Presencia de infiltrados difusos de células mononucleares, que pueden ser perivasculares, intersticiales y del espacio aéreo. Es característico el daño de los neumocitos alveolares y la presencia de endotelitis

Tabla 6. Clasificación de la inflamación de la vía aérea (bronquiolitis linfocítica).Tabla creada a partir de la información de Stewart *et al.*, 2007¹⁵⁶ y Parulekar *et al.*, 2019¹⁵⁷

GRADO	GRAVEDAD	DESCRIPCIÓN HISTOLÓGICA
B0	Ninguna	Sin evidencia de inflamación bronquiolar
B1R	bajo grado	Presencia de células mononucleares en la submucosa de los bronquiolos con ocasionales eosinófilos
B2R	alto grado	Presencia de células mononucleares grandes y activadas, eosinófilos y células plasmocitoides en la submucosa. Evidencia de daño epitelial con necrosis, metaplasia e infiltración linfocítica intraepitelial
BX	Inclasificable	Sin disponibilidad de tejido bronquiolar

ABREVIATURAS DE LA TABLA R: revisión

Desde el punto de vista de la anamnesis, los receptores con un rechazo agudo pueden encontrarse totalmente asintomáticos, presentar síntomas inespecíficos como disnea, tos, producción de espuma y febrícula, o referir importante dificultad respiratoria, frecuentemente asociado con rechazos de alto grado (grado A2 o superior)¹⁵⁸.

1.5.2.2. Rechazo humorar o rechazo mediado por anticuerpos

A pesar de que la inmunidad humoral está bien caracterizada, el rechazo mediado por anticuerpos, en comparación con el rechazo celular agudo, ha sido explorado y clasificado hace relativamente menos tiempo.

Además, cabe señalar que cuando se hace una búsqueda en la literatura científica, las referencias al rechazo humorar son más frecuentes en otras modalidades de trasplante de órgano sólido (como trasplante renal y cardíaco)¹⁵⁹ que en TP donde el rechazo mediado por anticuerpos ha sido menos explorado y caracterizado^{160, 161}.

En el rechazo humorar, el daño al injerto pulmonar se produce cuando los anticuerpos del receptor se unen a antígenos del tejido pulmonar del donante, desencadenando una respuesta inmunitaria. La activación de los linfocitos B del receptor, inducida por moléculas polimórficas (HLA o no-HLA), provocan la formación y secreción de anticuerpos donante-específicos *de novo* (dnDSA, del inglés *de novo donor-specific antibodies*) que lesionan al aloinjerto.

En 2016, en el estudio multicéntrico Banff se estudiaron muestras de biopsia transbronquial de pacientes con estado de anticuerpos conocido con el objetivo de descubrir patrones patológicos específicos de lesión pulmonar y correlacionarlos con ese estado de anticuerpos de los pacientes, así como con otros hallazgos patológicos. Aunque la biopsia transbronquial aporta información, se mantiene la recomendación de que la mejor forma de realizar un diagnóstico de rechazo agudo humorar es a partir de la combinación de la clínica, los hallazgos de anatomía patológica y las pruebas serológicas que confirmen dnDSA¹⁶².

Además de los dnDSA, es posible que el receptor presente anticuerpos preformados frente a aloantígenos por un proceso previo de sensibilización (ejemplos de situaciones que pueden generar una sensibilización son la recepción de transfusiones sanguíneas, embarazos o trasplantes previos)¹⁶³.

1.5.3. Disfunción crónica del injerto pulmonar

Aunque tradicionalmente se ha utilizado la expresión de “rechazo crónico” para definir la pérdida de función del injerto tras la realización de un TP, en la actualidad el término que mejor define esta entidad es el de “disfunción crónica del injerto” (DCI. En inglés, CLAD: *Chronic Lung Allograft Dysfunction*).

El método de referencia para detectar la aparición de DCI son las pruebas seriadas de función pulmonar para cuantificar el rendimiento fisiológico del aloinjerto. Desde el inicio de la realización de TP los índices espirométricos han sido la referencia estándar para detectar la aparición de DCI¹⁶⁴.

La DCI engloba a diferentes entidades que condicionan una pérdida sostenida (durante al menos 3 meses) de la función pulmonar con respecto a la mejor función pulmonar alcanzada tras el TP. Según la definición del último documento de consenso publicado por la ISHLT¹⁶⁵, se considera DCI cualquier descenso ≥20% en el volumen espiratorio máximo en el primer segundo o

VEMS ^{ANOTACIÓN nº2} (en inglés: FEV₁, de *Forced Respiratory Volume in 1 second*) con respecto al VEMS de referencia (o basal), definido como la media de las 2 mejores mediciones de VEMS postoperatorias tomadas con un intervalo de al menos 3 semanas de separación ¹⁶⁶ y tras la exclusión de otras causas pulmonares y extrapulmonares conocidas de descenso del VEMS, como pueden ser infecciones, rechazo agudo (celular o humorar) o la presencia de estenosis de las vías respiratorias.

Se define fecha de inicio de DCI como la fecha en la que se registra el primer valor de VEMS≤80% del valor considerado como VEMS de referencia, cuando los valores posteriores tomados con un intervalo de al menos 3 semanas (y para la DCI definitiva hasta 3 meses) también caen por debajo de ese umbral que es el VEMS de referencia. El mismo principio es válido para cada definición de cambio de estadio de DCI.

La Tabla 7 muestra la clasificación de la DCI en estadios.

Tabla 7. Estadios de DCI pulmonar.

Tabla modificada a partir de la “Table 2 - CLAD Staging”, de Verleden *et al.*, 2019 ¹⁶⁵

ESTADIO de DCI	ESPIROMETRÍA
DCI 0	VEMS >80% respecto al de referencia
DCI 1	VEMS >65-80% respecto al de referencia
DCI 2	VEMS >50-65% respecto al de referencia
DCI 3	VEMS >35-50% respecto al de referencia
DCI 4	VEMS ≤35% respecto al de referencia

ABREVIATURAS DE LA TABLA: DCI: disfunción crónica del injerto (en inglés, CLAD: *chronic lung allograft dysfunction*); **VEMS:** volumen espiratorio máximo en el primer segundo (también puede aparecer como FEV₁, del inglés *forced respiratory volume in 1 second*).

La DCI puede presentarse con diferentes patrones ventilatorios: como un patrón ventilatorio predominantemente obstructivo (conocido como síndrome de bronquiolitis obliterante o BOS, por su abreviatura en inglés), como un patrón ventilatorio predominantemente restrictivo

² **ANOTACIÓN** – Definición de VEMS: el volumen espiratorio máximo en 1 segundo es el volumen de aire espirado que una persona puede expulsar durante el primer segundo en el curso de una espiración forzada, tras una inhalación máxima. Este valor se obtiene mediante la realización de una espirometría.

(denominado síndrome restrictivo del aloinjerto o RAS, por la abreviatura de su nombre en inglés) o como un patrón mixto obstructivo y restrictivo ¹⁶⁴.

A continuación, se resumen las características que definen a los subtipos predominantes:

- **BOS.** Los criterios diagnósticos incluyen, además de la confirmación de una caída del VEMS $\geq 20\%$ en comparación con el valor basal, la presencia asociada de otros índices de limitación del flujo aéreo (cociente VEMS/CVF $< 0,70$) y la ausencia de imágenes de opacidades pulmonares persistentes a nivel radiológico ¹⁶⁵.
- **RAS.** A nivel fisiológico, además de cumplir con el criterio común de DCI de presentar una disminución persistente $\geq 20\%$ del VEMS en comparación con el valor de referencia o basal, se caracteriza por una disminución de la capacidad pulmonar total (CPT) a $\leq 90\%$ en comparación con el valor basal (definida como la media de 2 mediciones obtenidas al mismo tiempo o muy próximas a las 2 mejores mediciones de VEMS post-TP) y la presencia a nivel radiológico (radiografía de tórax y/o tomografía computarizada) de opacidades pulmonares. Para confirmar un diagnóstico definitivo de DCI con fenotipo de RAS es preciso que se cumplan tanto las características fisiológicas (patrón restrictivo) como radiológicas (opacidades en la prueba de imagen torácica) y que éstas persistan al menos durante 3 meses ¹⁶⁵.

En la Tabla 8 se recogen los diferentes fenotipos de DCI pulmonar descritos.

Tabla 8. Fenotipos de DCI pulmonar.

Tabla modificada a partir de la “Table 3 - Basic Phenotypes of Chronic Lung Allograft Dysfunction”, de Verleden *et al.*, 2019¹⁶⁵

	Obstrucción (VEMS/CVF <0,7)	Restricción (descenso CPT ≥10% respecto al basal)	Opacidades radiológicas en TC [ANOTACIÓN nº3]
BOS	Sí	No	No
RAS	No	Sí	Sí
Mixtos (BOS+RAS)	Sí	Sí	Sí
Indeterminado	Sí	No	Sí
	Sí	Sí	No

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **BOS:** *bronchiolitis obliterans syndrome* (en español, síndrome de bronquiolitis obliterante); **CPT:** capacidad pulmonar total (también puede aparecer en inglés, como *total lung capacity* o TLC); **CVF:** capacidad vital forzada (también puede aparecer como FVC, del inglés *forced vital capacity* o FVC); **DCI:** disfunción crónica del injerto); **RAS:** *restrictive allograft syndrome* (en español, síndrome restrictivo del injerto); **VEMS:** volumen espiratorio máximo en el primer segundo (también puede aparecer como FEV₁, del inglés *forced respiratory volume in 1 second*); **TC:** tomografía computarizada

El factor de mayor importancia que contribuye a la lesión del injerto pulmonar para desarrollar DCI es haber sido diagnosticado previamente de rechazo agudo^{167, 168}. A mayor gravedad y mayor número de episodios de rechazo agudo, existe mayor riesgo de desarrollo de DCI y menor supervivencia libre de DCI¹⁵⁴.

³ **ANOTACIÓN** – En el Consenso publicado por la ISHLT en 2019 se indica que estas opacidades radiológicas en la TC se refieren a opacidades parenquimatosas y/o aumento del engrosamiento pleural que concuerdan con un diagnóstico de fibrosis pulmonar y/o pleural y que probablemente causen una fisiología restrictiva, en lugar de los cambios basados en las vías respiratorias que concuerdan con las bronquiectasias. Aunque las dos (opacidades y bronquiectasias) pueden coexistir, en algunos casos, la presencia de bronquiectasias puede reflejar cambios de tracción en las vías respiratorias debidos a opacidades parenquimatosas fibróticas.

1.5.4. Desarrollo de toxicidades tras la prescripción de fármacos inhibidores de calcineurina

Los inhibidores de calcineurina forman parte fundamental del tratamiento inmunosupresor de mantenimiento tras la realización de un trasplante.

Aunque el empleo de estos fármacos ayuda a prevenir la aparición de rechazo tras la realización de un trasplante debe tenerse en cuenta que al igual que cualquier medicamento, los inhibidores de calcineurina no se encuentran exentos de toxicidades^{169, 170, 171}.

La información sobre los efectos de los fármacos inmunosupresores suele derivarse principalmente de los resultados observados en otros tipos de trasplante de órgano sólido, diferentes al de pulmón¹⁷¹.

En los casos de receptores de un TP con supervivencia a largo plazo debe prestarse especial atención a las toxicidades cardiovasculares como hipertensión arterial (HTA), hiperlipidemia y diabetes mellitus (DM), así como al desarrollo de deterioro de la función renal.

Se sabe que el riesgo de desarrollar HTA, hiperlipidemia y/o DM aumenta en los receptores de cualquier modalidad de trasplante en asociación directa con el uso de fármacos inmunosupresores^{172, 173, 174}.

Todos estos efectos adversos se relacionan con un incremento de la morbilidad y una disminución de la supervivencia tras el trasplante^{175, 176}.

Un dato importante a tener en cuenta es que, a pesar de su importancia, la incidencia de estas comorbilidades ya no se recoge en los informes anuales publicados por la ISHLT en el ámbito del TP. El último informe donde esta información fue recogida es el de 2016¹⁷⁷ reflejando los datos referentes al desarrollo post-TP de HTA, hiperlipidemia, DM y disfunción renal. En los informes anuales posteriores, de 2017 a 2022^{12, 79, 178, 179, 180, 181} solo se reflejaron datos sobre disfunción renal y desarrollo de DM, y a partir de ese momento no hay ninguna referencia relativa al desarrollo de esas comorbilidades en los siguientes informes anuales publicados.

1.5.4.1. Hipertensión arterial

Los inhibidores de calcineurina aumentan la presión arterial a través de diferentes mecanismos: vasoconstricción de la arteriola renal aferente (aumentando la reabsorción de agua y sodio a nivel del túbulo renal, lo que conduce a la expansión de volumen y aumento de la presión arterial)¹⁸², mecanismos relacionados con el sistema nervioso simpático (aumento de la actividad adrenérgica)¹⁷⁰, alteraciones en la regulación de los iones de calcio intracelular, exceso de producción de vasoconstrictores y reducción de la producción de prostaglandinas vasodilatadoras (disminución de la producción de óxido nítrico y prostaciclina)^{174, 183}.

Además del riesgo asociado al uso de inhibidores de calcineurina, en las personas receptoras de un trasplante existen otros fármacos inmunosupresores que también han demostrado aumentar la presión arterial, como son los corticosteroides (por su efecto mineralocorticoide y su contribución al aumento de la resistencia vascular y la contractilidad cardíaca)¹⁸⁴ o los inhibidores de mTOR cuando se combinan con los inhibidores de calcineurina¹⁸⁵.

Uno de los primeros estudios que evaluó la incidencia de HTA en el post-TP en relación con el tratamiento con inhibidores de calcineurina fue el realizado por Morrison *et al.* En dicho estudio se revisó de manera retrospectiva la información de 21 receptores de TP en tratamiento con ciclosporina. Como hallazgo, observaron que 14 de los 21 pacientes (67%) habían desarrollado HTA en el seguimiento, en un tiempo promedio de 11 meses tras la realización del TP¹⁸⁶. Esa cifra era similar a la descrita en receptores de trasplante renal tratados con ciclosporina (67%) y en pacientes receptores de un trasplante de médula ósea (60%), pero era inferior a la de los receptores de un trasplante de corazón (90%). Una posible explicación para esto es la denervación cardiaca asociada a la realización de la técnica de trasplante cardíaco, que impide la respuesta de retroalimentación negativa de los ventriculobarorreceptores en respuesta a la hipertensión sistémica. Esta falta de oposición a la activación simpática en trasplante cardíaco se postuló como explicación para el aumento de la incidencia y la gravedad de la hipertensión sistémica observada en esta modalidad de trasplante. En el caso del TP generalmente se

conserva la inervación cardiaca, lo que explicaría la menor incidencia de HTA respecto a los trasplantes de corazón en presencia de inmunosupresores y función renal comparables entre ambas modalidades de trasplante torácico ¹⁸⁶.

Aunque tanto ciclosporina como tacrolimus pueden producir HTA, el uso de tacrolimus se asocia menos con la producción de HTA ^{187, 188}.

1.5.4.2. Hiperlipidemia

La aparición de hiperlipidemia es común después del trasplante. Se ha informado de que el aumento de la concentración de colesterol total puede ser especialmente importante en la fase más temprana del postrasplante, sobre todo entre los meses 3 y 6 ¹⁸⁹, aunque pueden producirse aumentos significativos a lo largo del primer año después del trasplante.

Tacrolimus se ha asociado con menor frecuencia a la producción de hiperlipidemia que ciclosporina ¹⁹⁰.

En la literatura científica se pone en relación este mayor incremento de niveles séricos de lípidos con ciclosporina con diferentes factores: la ciclosporina es un fármaco liposoluble que para su transporte requiere principalmente de lipoproteínas de alta densidad (HDL, del inglés *high density lipoprotein*) y lipoproteínas de baja densidad LDL (del inglés *low density lipoprotein*). Además, la ciclosporina puede influir en los mecanismos que intervienen en la síntesis de colesterol total por su unión a los receptores de LDL, reduciendo el aclaramiento de LDL ^{191, 192}.

En base a ello, el uso de ciclosporina se ha asociado con incrementos en las cifras de colesterol total y de colesterol LDL, con descenso de las cifras de colesterol HDL y aumento de los triglicéridos séricos, todo ello de manera dependiente de la dosis ^{193, 194}.

En cuanto a información procedente de estudios, en un ensayo clínico aleatorizado realizado en receptores de trasplante renal para comparar los resultados clínicos a largo plazo de un régimen inmunosupresor que incluía ciclosporina (n=271 pacientes) *versus* otro con tacrolimus (n=286 pacientes), se observó que al cabo de 2 años eran más los pacientes del grupo de tratamiento

con ciclosporina que precisaban de tratamiento hipolipemiante en comparación con los del grupo en tratamiento con tacrolimus (32% frente a 16%; $p<0,001$) ¹⁹⁵.

En otro ensayo clínico multicéntrico se asignó aleatoriamente a 124 pacientes con al menos un año de supervivencia postrasplante renal a continuar tratamiento inmunosupresor con ciclosporina (inhibidor de calcineurina que inicialmente habían recibido todos) o cambiar a tacrolimus. Pasados seis meses, se objetivó que los participantes del brazo de tratamiento con tacrolimus habían reducido sus cifras medias de colesterol LDL (de 134 a 120 mg/dL) y los triglicéridos (de 186 a 152 mg/dL), de manera estadísticamente significativa ($p<0,001$) ¹⁹⁶.

En un ensayo clínico realizado en receptores de un trasplante cardíaco en tratamiento con ciclosporina que presentaban hiperlipidemia, se aleatorizó a los pacientes en 2 grupos para continuar con ciclosporina o cambiar a tacrolimus. Sus resultados fueron similares a los observados en el ensayo comentado en trasplante renal: los pacientes del brazo de tacrolimus presentaron un mayor descenso del colesterol total (de 212 a 186 mg/dL) que los pacientes que continuaron con ciclosporina (de 217 a 209 mg/dL), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0078$) ¹⁹⁷.

Es importante tener en cuenta que, además de los inhibidores de calcineurina, otros fármacos utilizados en el protocolo inmunosupresor postrasplante pueden contribuir al desarrollo de la hiperlipidemia, como los corticosteroides (que favorecen el desarrollo de resistencia a la insulina y el incremento de niveles de colesterol y triglicéridos, con lo que pueden ocasionar una hipertrigliceridemia aislada o una hiperlipidemia combinada) [trasplante cardíaco ^{198, 199}; trasplante hepático ²⁰⁰; trasplante renal ²⁰¹] o los inhibidores de mTOR [trasplante de órgano sólido ²⁰²; trasplante renal ²⁰³; trasplante hepático ²⁰⁴].

El registro de la ISHLT comunicó por última vez en 2016 el desarrollo *de novo* de esta comorbilidad, indicando que hasta el 20-30% de los receptores de un TP desarrollaban hiperlipidemia más allá del primer año postrasplante en la mayoría de los casos ¹⁷⁷.

1.5.4.3. Diabetes mellitus

El desarrollo de diabetes mellitus *de novo* en el periodo postrasplante se suele denominar NODAT (del inglés *new onset diabetes mellitus after transplant*), que significa diabetes mellitus de nueva aparición tras el trasplante.

Los mecanismos por los que los inhibidores de calcineurina producen esta alteración del metabolismo de la glucosa son múltiples. Se ha documentado que estos fármacos producen una alteración en las células beta pancreáticas que conduce a una reducción de la secreción de insulina, y también existe evidencia de una mayor resistencia al efecto de la insulina en el resto de las células del organismo ²⁰⁵. En relación con el deterioro de la secreción de insulina, este efecto puede estar relacionado a su vez con otro efecto secundario común de los propios inhibidores de calcineurina como es la hipomagnesemia, que contribuye a este deterioro ²⁰⁶ al promover el aumento de los niveles de calcio en las células beta pancreáticas ²⁰⁷.

Aunque, como se ha mencionado, los inhibidores de calcineurina son fármacos que favorecen el desarrollo de diabetes mellitus, es importante señalar que no son los únicos a tener en cuenta cuando se habla de receptores de trasplantes. Los corticosteroides, comúnmente utilizados como parte del tratamiento de mantenimiento inmunosupresor postrasplante, también son conocidos por favorecer el desarrollo de NODAT cuando se utilizan durante un período prolongado de tiempo ²⁰⁸. Además, no hay que olvidar que el uso de bolos de metilprednisolona es una práctica habitual en el tratamiento de los episodios de rechazo agudo, lo que aumenta significativamente la dosis de exposición a corticoesteroides en los receptores que sufren rechazo ²⁰⁹.

En el ámbito concreto del TP, el registro de la ISHLT comunicó por última vez datos en relación a la aparición de esta morbilidad en el post-TP en su revisión de 2019 ¹², señalando que al comparar las cifras de prevalencia de diabetes reportadas pasado el primer año postrasplante en los periodos enero 1995-diciembre 2004 *versus* enero 2005-junio 2017 se apreciaba una disminución en el registro de este evento del 24,7% al 17,0% ¹².

1.5.4.4. *Disfunción renal*

Aunque hay diversas causas en el período postrasplante temprano que pueden conducir al desarrollo de un deterioro de la función renal (como la inestabilidad hemodinámica, la inflamación o la administración de antiinflamatorios no esteroideos como analgésicos), es importante considerar el deterioro renal causado por los inhibidores de calcineurina.

La nefrotoxicidad relacionada con el tratamiento con inhibidores de calcineurina puede producir tanto una insuficiencia renal aguda como un deterioro crónico de la función renal.

La nefrotoxicidad aguda se relaciona principalmente con la vasoconstricción de la arteria aferente²¹⁰ y con una respuesta vasodilatadora inadecuada, especialmente en la arteriola aferente²¹¹, lo cual conduce a una disminución del filtrado glomerular y a un aumento de la creatinina sérica²¹², seguido por hipertensión, hiperpotasemia, acidosis tubular y una mayor reabsorción de sodio con oliguria. Estos efectos hemodinámicos se consideran dosis-dependiente, por lo que suelen ser reversibles tras reducir la dosis del inhibidor de calcineurina²¹³.

Cuando se eleva la concentración de inhibidores de calcineurina en sangre total, la vasoconstricción se potencia, lo que conduce a un daño renal agudo²¹⁴. En el campo específico del TP, se ha identificado que los niveles supraterapéuticos de tacrolimus están relacionados con el desarrollo de insuficiencia renal^{139, 215}. Sin embargo, la nefrotoxicidad puede producirse incluso con niveles sanguíneos de inmunosupresores dentro del intervalo terapéutico, cuando existe una elevada fracción plasmática de inhibidor de calcineurina que no se une a las proteínas^{216, 217, 218}.

Respecto al deterioro crónico de la función renal asociado a inhibidores de calcineurina, este suele manifestarse en forma de deterioro progresivo e irreversible de la función renal por daño a nivel vascular y glomerular, anomalías en la función tubular y aumento de la presión arterial²¹¹. La lesión endotelial vascular y la vasoconstricción arteriolar inducidas por los inhibidores de calcineurina producen una hipoperfusión renal crónica y episodios repetidos de

isquemia a nivel renal ¹⁷⁰. A nivel histológico, son característicos los siguientes hallazgos en la biopsia renal: presencia de hialinización a nivel de la arteriola aferente que produce obliteración de la misma, colapso isquémico o cicatrización glomerular, vacuolización tubular, glomeruloesclerosis segmentaria focal y global, fibrosis intersticial focal asociada con afluencia de macrófagos y atrofia tubular a menudo denominada fibrosis en bandas ^{219, 220, 221, 222}. Se ha descrito que la gravedad de estos hallazgos de la biopsia se correlaciona con la dosis y duración del tratamiento con fármacos inhibidores de calcineurina.

A la hora de comparar los efectos de tacrolimus y ciclosporina, cuando se emplean a dosis convencionales, su nefrotoxicidad (aguda y crónica) es similar; sin embargo, se ha descrito que cuando tacrolimus se emplea a dosis menores puede reducirse su efecto nefrotóxico sin por ello disminuir su potencia de inmunosupresión, tal y como reflejaron los resultados del estudio ELITE (*Efficacy Limiting Toxicity Elimination*)–Symphony. El ELITE-Symphony fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado realizado en 1645 receptores de trasplante renal en el cual se aleatorizó a los pacientes a recibir diferentes regímenes inmunosupresores: dosis estándar de ciclosporina, micofenolato de mofetilo y corticosteroides, frente a inducción con daclizumab, micofenolato de mofetilo y corticosteroides en combinación con dosis bajas de ciclosporina, dosis bajas de tacrolimus o dosis bajas de sirolimus. El objetivo primario era la evaluación de la tasa de filtrado glomerular estimada en el mes 12 postrasplante, calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault; como variables secundarias, se evaluaron el rechazo agudo y la supervivencia del aloinjerto. En la evaluación a los 12 meses postrasplante el grupo en tratamiento con tacrolimus a dosis bajas tenía una mejor cifra de filtrado glomerular, menor incidencia de rechazo agudo y mayor supervivencia del injerto ²²³. Además, en una evaluación a 3 años, se observó que se mantenía el efecto beneficioso sobre la función renal, con cifras de filtrado glomerular mejores en comparación con otro tipo de tratamientos ²²⁴.

La magnitud del problema de la nefrotoxicidad en el postrasplante es notable, afectando a receptores de diferentes modalidades de trasplante de órgano sólido. En muchas ocasiones el

desarrollo de enfermedad renal crónica en los receptores de un trasplante de órgano sólido no-renal puede requerir técnicas de sustitución renal como la diálisis o incluso el trasplante de riñón²²⁵.

Entre los receptores de un TP, se ha reportado una prevalencia de enfermedad renal crónica con valores que oscilan entre el 15-20% una vez superados los 5 años del trasplante, siendo una opción de tratamiento a la misma la realización de un trasplante renal²²⁶.

Zapata e Ibrahim publicaron una revisión sobre factores de riesgo para desarrollo de deterioro de función renal tras un trasplante cardíaco o TP. En ella se señala que más de la mitad de los receptores de este tipo de trasplante presentan una enfermedad renal crónica estadio 3 al año de haber recibido el trasplante y que, los que sobreviven al primer año, mantienen ese estadio a los 7 años²²⁷. Además, debe tenerse en cuenta que una vez superado el primer año postrasplante, se añaden otros factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica, como puede ser la HTA, asociada también al postrasplante²²⁸.

En relación a la nefrotoxicidad en TP y, aunque en los últimos años el registro de la ISHLT recoge datos relativamente limitados en relación con las morbilidades postrasplante, los datos publicados en 2019 señalaban que hasta un 4,8% de los pacientes receptores de TP desarrollaban al año una disfunción renal grave, entendida como: cifras de creatinina >2,5 mg/dl en el post-TP (reportado en hasta 3,4% pacientes), necesidad de diálisis crónica (1,4% de los receptores de TP) o necesidad de la realización de un trasplante renal (0,0%). En este informe de 2019 se pautaliza que esta cifra del 4,8% hace referencia a lo observado con posterioridad al año 2004 y que la cifra en años anteriores a 2004 ascendía a 7,6%¹².

1.6. Variabilidad intrapaciente de tacrolimus como biomarcador

Como se ha comentado previamente, tacrolimus es un fármaco que se caracteriza por una elevada variabilidad farmacocinética tanto inter- como intrapaciente. Las dosis de tacrolimus no se relacionan directamente con los niveles alcanzados en sangre⁵⁶.

Por ello, la monitorización terapéutica de niveles en sangre de tacrolimus es necesaria para guiar el ajuste de la dosis del fármaco en función de la etapa postrasplante y sirve para detectar e intentar evitar efectos indeseables del tratamiento inmunosupresor.

La variabilidad intrapaciente (IPV, del inglés *Intra-Patient Variability*) respecto a la concentración en sangre de un fármaco se puede definir como la variación que se produce en dicha concentración en una persona determinada durante un tiempo concreto.

En los últimos años se ha propuesto que la variabilidad intrapaciente en las concentraciones mínimas o valle de tacrolimus puede resultar útil como biomarcador en el estudio de la evolución de diferentes tipos de trasplante de órgano sólido.

Así, una alta variabilidad intrapaciente en las concentraciones valle de tacrolimus se ha relacionado con una peor evolución en diferentes tipos de aloinjerto, en relación con la alternancia entre momentos de exceso de inmunosupresión y momentos con niveles de inmunosupresión por debajo del intervalo propuesto. Los niveles de tacrolimus situados por encima del intervalo óptimo de inmunosupresión, para una etapa concreta del seguimiento postrasplante, pueden aumentar el riesgo de desarrollo de toxicidades de diverso tipo, incluyendo infecciones y neoplasias; en cambio, los niveles de inmunosupresión por debajo del límite del intervalo propuesto aumentan el riesgo de rechazo del aloinjerto ^{229, 230}.

1.6.1. Formas de cuantificar la variabilidad intrapaciente de tacrolimus

La variabilidad intrapaciente de tacrolimus puede cuantificarse mediante el empleo de diferentes métodos. Entre ellos se encuentran la **desviación estándar** (DE, σ o SD, del inglés *Standard Deviation*) de los niveles valle o concentraciones mínimas (C_{\min}) de tacrolimus, el **coeficiente de variación** (CV) de las concentraciones, la **desviación media absoluta** (DMA) o el **tiempo** que la concentración permanece **dentro de intervalo terapéutico** (TTR, del inglés *Time in Therapeutic Range*).

1.6.1.1. Desviación estándar (DE, σ)

Medida de dispersión que indica la variabilidad de una variable aleatoria de tipo cuantitativa.

Fórmula para calcular σ (de una muestra de datos):

$$DE (\sigma) = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}$$

Donde x es un valor de un conjunto de datos y \bar{x} representa la media de todos esos valores.

El resultado se expresa en las mismas unidades que los datos a partir de los cuales se realizan los cálculos y puede obtenerse tanto un valor positivo como negativo.

Si al calcular la DE se obtiene un valor bajo, esto indica que la mayor parte de los datos de la muestra tienden a estar agrupados en torno a su media; en caso de que la DE obtenida sea un valor elevado, esto significa que los datos toman un rango de valores más amplio.

La DE de un conjunto de datos es la raíz cuadrada de su varianza.

A la hora de realizar el cálculo de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus, debe señalarse que la DE se considera el método más sencillo para estimar cómo se distribuye la concentración mínima de tacrolimus en torno a la media, ya que es la diferencia entre la concentración mínima y la media general, pero presenta una serie de desventajas.

Entre los inconvenientes de la DE, como medida, se encuentra el hecho de estar sesgada por la suma de puntuaciones positivas y negativas que se anulan entre sí. Dado que el parámetro de interés es la desviación de cada concentración de tacrolimus (x) con respecto a la media de tacrolimus (\bar{x}) y no si esos valores se sitúan por encima o por debajo del valor medio, es preferible el empleo de una medida que corrija las desviaciones negativas.

En este sentido, la varianza es una medida de dispersión que indica la variabilidad de una variable aleatoria y el resultado de su cuantificación se expresa como el cuadrado de la unidad de medida que tuviese la variable a partir de la cual se ha realizado el cálculo. Debido a ello, en comparación con la DE, la varianza corrige los valores negativos, al elevar las desviaciones individuales al cuadrado. No obstante, la varianza también presenta algunos inconvenientes: es

una medida que puede verse muy influida por los valores atípicos (al elevar al cuadrado cada desviación estándar de la media, otorga más peso a los valores atípicos) y complica la relación con los valores individuales del conjunto de datos a analizar por el hecho de que su resultado se expresa en unidades al cuadrado.

Por todo ello, para la medición de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus se recomienda emplear otras medidas de dispersión que sean más robustas que la varianza.

1.6.1.2. Coeficiente de variación (CV)

Representa la relación entre la desviación estándar (o la raíz cuadrada de la varianza) y la media (\bar{x}). Fórmula del CV:

$$CV = \frac{\sigma}{\bar{x}} \times 100$$

Donde σ es la desviación estándar y \bar{x} el valor de la media del conjunto de datos.

El coeficiente de variación no posee unidades, es adimensional, pero para su interpretación se puede expresar en forma de porcentaje.

El CV es una medida utilizada con frecuencia en los estudios sobre variabilidad intrapaciente de tacrolimus en trasplante ^{231, 232, 233, 234, 235, 236, 237}.

1.6.1.3. Desviación media absoluta (DMA)

Medida que refleja cuánto varían una serie de valores respecto a la media.

Fórmula de la DMA [\[ANOTACIÓN nº4\]](#):

$$\text{Desviación media absoluta (DMA)} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{abs(x_i - \bar{x})}{\bar{x}} \times 100 = \frac{\sum_{i=1}^n |x_i - \bar{x}|}{\bar{x}} \times 100$$

Donde “ $abs(x_i - \bar{x})$ ” se refiere al cálculo de cada una de esas diferencias en valor absoluto, de forma que el resultado obtenido nunca podrá ser un número negativo. Y donde \bar{x} es el valor de la media.

⁴ **ANOTACIÓN** – Fórmula extraída del artículo Borra LC, Roodnat JI, Kal JA, Mathot RA, Weimar W, van Gelder T. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2757-2763. doi:10.1093/ndt/gfq096

La ventaja de la DMA es que es menos sensible a los valores extremos o atípicos, ya que considera la distancia absoluta de cada dato a la media, en lugar de su distancia al cuadrado como es el caso de la varianza.

Debido a este motivo, la DMA es una medida muy empleada en los estudios de cálculo de variabilidad intrapaciente de tacrolimus^{238, 239, 240, 241, 242}.

1.6.1.4. Tiempo dentro del rango terapéutico (TTR)

Medida que se define como el porcentaje de tiempo dentro del rango o intervalo terapéutico a lo largo de un periodo de tiempo. El TTR es una medida que se encuentra validada para evaluar la eficacia del tratamiento con warfarina y se ha utilizado como herramienta para estratificar el riesgo²⁴³.

En el ámbito del TP, se ha relacionado un TTR bajo de tacrolimus con un incremento del riesgo de rechazo celular agudo²⁴⁴. En trasplante renal, se ha asociado un TTR bajo con un aumento del riesgo de desarrollo de dnDSA²⁴⁵.

Con todo, todavía son escasos los estudios que utilicen esta medida en el ámbito del trasplante.

1.6.2. Consideraciones para calcular la variabilidad intrapaciente de tacrolimus

1.6.2.1. Momento postrasplante para cuantificar la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en sangre

En las primeras semanas inmediatamente después de la realización del trasplante son frecuentes los cambios clínicos y modificaciones en el tratamiento que, a su vez, condicionan una necesidad de ajuste del tratamiento inmunosupresor pudiendo existir grandes variaciones en los niveles de inmunosupresión durante estos periodos iniciales.

Los estudios existentes han tenido en cuenta esta problemática y exploran la variabilidad intrapaciente de tacrolimus principalmente en el periodo comprendido entre los 6 y los 12 meses postrasplante, excluyendo de este modo las concentraciones de tacrolimus

correspondientes a la fase postrasplante temprana. Por su parte, la evaluación del efecto de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus más allá del mes 12 ha sido escasamente estudiado hasta el momento y es difícil de valorar²⁴⁶.

En relación con la necesidad de que los niveles que deben ser empleados a efectos de cálculos deben corresponder a momentos de estabilidad clínica, se recomienda excluir aquellas determinaciones de tacrolimus que hubieran sido obtenidas durante períodos de ingreso hospitalario y solo deben considerarse niveles de tacrolimus correspondientes a controles realizados al paciente de manera ambulatoria.

1.6.2.2. Número de determinaciones de niveles valle necesarios para calcular la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en sangre

Aunque, desde un punto de vista matemático, sería suficiente con dos niveles para poder realizar los cálculos, cuantas más determinaciones se incluyan, más exacta será la estimación de la variabilidad intrapaciente.

En general, se recomienda que se valoren a efectos de cálculo de variabilidad intrapaciente sólo aquellos casos en los cuales se disponga de al menos 3 niveles valle de tacrolimus para cada paciente. En caso de pacientes con menos de 3 determinaciones disponibles, no se recomienda calcular la variabilidad intrapaciente de tacrolimus²⁴⁷.

1.6.2.3. Empleo de la concentración de tacrolimus normalizada por la dosis

Es frecuente que los receptores de un trasplante precisen de ajustes en las dosis de tratamiento inmunosupresor, incluidos los ajustes en la dosis de tacrolimus. Es por ello que se ha planteado realizar la corrección del nivel predosis o valle de tacrolimus ($C_{0,TAC}$) en función de la dosis prescrita, obteniendo el índice nivel/dosis ($IND_{TAC}=C_{0,TAC}/dosis$) y existen trabajos publicados que han sido realizados con este enfoque^{238, 239, 240, 242}.

Con todo, no existe consenso sobre si el cálculo de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus podría verse favorecido por este ajuste o no.

1.6.3. Condiciones que pueden contribuir a la variabilidad en los niveles de tacrolimus en sangre

Existen diversos factores que pueden interferir en la variabilidad intrapaciente. Puede diferenciarse entre: factores analíticos y factores biológicos.

Los factores analíticos son aquellos relacionados con los métodos de cuantificación analítica empleados. La técnica *gold standard* para determinar los niveles valle de tacrolimus es la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, del inglés *high performance liquid chromatography*) acoplada a espectrometría de masas^{248, 249}. Sin embargo, en práctica clínica es frecuente la utilización de métodos inmunoanalíticos que muestran mayor variabilidad, debido a interferencias o reactividad cruzada con sustancias endógenas u otros fármacos administrados al paciente.

Entre los factores biológicos destacan:

Interacciones farmacológicas o con alimentos, que pueden interferir con la absorción y eliminación de tacrolimus, predominantemente inhibiendo o induciendo la actividad de CYP3A4 y CYP3A5 a nivel intestinal y hepático^{236, 250}. Alimentos como el pomelo, pueden aumentar la concentración sanguínea de tacrolimus⁶⁸. Los medicamentos con y sin receta, incluidos los suplementos herbales, que interactúan con tacrolimus pueden alterar su absorción, distribución, metabolismo y excreción por el organismo²⁴⁷. Los receptores de un trasplante deben informar a su médico de trasplante sobre la prescripción de medicamentos por otros especialistas y deberán consultar antes de introducir alimentos o productos de herboristería que puedan presentar interacciones con su régimen inmunosupresor.

Enfermedades o condiciones concomitantes. Por ejemplo, la diarrea provoca aumento en las concentraciones sanguíneas de tacrolimus. Este aumento de la exposición se ha atribuido a un aumento de la biodisponibilidad oral. Con todo, el grado de influencia de la diarrea en la exposición a tacrolimus depende en gran medida de la gravedad de la enfermedad⁶⁸. En

pacientes con insuficiencia hepática grave puede producirse una reducción del metabolismo hepático del tacrolimus y ser necesaria una reducción de la dosis ⁵⁸.

El **perfil farmacogenético de los receptores** puede explicar parte de la variabilidad intrapaciente en los niveles de tacrolimus en sangre. En relación con los fármacos inhibidores de calcineurina se conoce la influencia, desde el punto de vista genético, de los polimorfismos de los genes que codifican las isoenzimas previamente citadas del citocromo P450 (*CYP3A4* y *CYP3A5*), pero también de la proteína transportadora P-gp codificada por el gen *ABCB1* (del inglés, *ATP-binding cassette, subfamilia B*) ^{251, 252}. En este sentido, se dispone de una publicación consenso reciente de 2019 en la que se muestra que la asociación entre el genotipo del enzima metabolizador *CYP3A5* y el requerimiento de dosis de tacrolimus es consistente (Calificación de evidencia A I) ¹⁴⁶, describiéndose cómo los individuos que expresan *CYP3A5*, para lograr alcanzar las concentraciones de dosis objetivo, necesitan alrededor de un 50% más de dosis en comparación con los no expresadores de *CYP3A5* ²⁴¹.

Forma de administración del fármaco inmunosupresor: condiciones de ayuno o no. Bekersky *et al.* investigaron este factor, observando que la ingestión concomitante de alimentos reducía significativamente la biodisponibilidad de tacrolimus y ralentizaba su absorción en comparación con el estado de ayuno ²⁵³. Otros estudios clínicos también han demostrado que la administración de tacrolimus en ayunas se asocia con una mayor biodisponibilidad en comparación que cuando se administra de manera concomitante o tras una ingesta ^{254, 255}.

Tipo de formulación del medicamento empleado. Tacrolimus puede administrarse de tres maneras por vía oral: formulación de liberación inmediata, formulación de liberación prolongada o suspensión oral. En un estudio realizado en 463 receptores de trasplante renal, Lai *et al.* no observaron diferencias estadísticamente significativas en la influencia de la cuantificación de la variabilidad intrapaciente utilizando tres medidas diferentes (DE, CV y DMA) tras la conversión de tacrolimus 2 veces al día a tacrolimus 1 vez al día ²⁵⁶. En un estudio realizado en 147 receptores de trasplante renal en situación de estabilidad convertidos de tacrolimus 2

veces al día a tacrolimus 1 vez al día a los que se siguió durante 12 meses se observó que, aunque la conversión reducía significativamente la exposición medida por C0, no reducía la variabilidad intrapaciente de tacrolimus ⁶⁸.

Grado de cumplimiento terapéutico. Es un factor clave que influye en la exposición a tacrolimus. La falta de adherencia a la pauta de tratamiento inmunosupresor constituye un importante factor de riesgo para la mala evolución del injerto.

La adherencia completa al régimen prescrito incluye la toma de la medicación de la manera prescrita por el especialista en cuanto a dosis y pauta, teniendo en cuenta su administración respecto a las comidas y manteniendo un horario coherente de las dosis ²⁵⁷. Las fluctuaciones en las concentraciones pueden deberse a la toma tardía de dosis, a la omisión de dosis o intentos de compensar este comportamiento, como duplicar la dosis previa al momento de revisión clínica ²⁴⁷.

1.6.4. Estudios en pacientes receptores de un trasplante en los que se evalúa la variabilidad intrapaciente en los niveles de tacrolimus en sangre

Borra *et al.* ²⁴² fueron los primeros en mostrar que una alta variabilidad intrapaciente en el aclaramiento de tacrolimus en transplantados renales se asociaba con fallo del injerto, definido como un objetivo final compuesto: pérdida del injerto, nefropatía crónica histológicamente comprobada y duplicación de la concentración sérica de creatinina sérica.

La mayoría de los datos disponibles sobre variabilidad intrapaciente de tacrolimus proceden de estudios realizados en pacientes que han recibido un trasplante renal ^{234, 236, 237, 239, 240, 246, 258}, siendo menor la información relativa a otras modalidades de trasplante de órgano sólido.

Las Tablas 9 a 13 incluyen un resumen de diferentes estudios publicados en relación al análisis de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus como biomarcador para evaluar la evolución postrasplante en diferentes tipos de trasplante de órgano sólido.

Tabla 9. Estudios que evalúan la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en receptores de trasplante renal.

Referencia	Diseño del estudio	Edad	Tamano muestral	Niveles Tac incluidos	Nº determinaciones de Tac empleadas	¿Ajuste IND?	Periodo post-Tx evaluado	Método cuantificación Tac-IPV	Puntos de corte	Resultado de la variabilidad calculada	Grupos de estudio	Eventos/condiciones evaluadas	Hallazgos
Borra <i>et al.</i> , 2010 ²⁴²	OBS retrosp. Unicéntrico	Adultos	297	Ambulatorios	mínimo:3 niveles media: 4,6±1,8 niveles	Sí	6-12 meses post-Tx	DMA	Mediana de Tac-IPV	Mediana: 14,9%	En función de la mediana de DMA, división en 2 grupos: alta y baja Tac-IPV	Fallo del injerto (pérdida del injerto tras Tx renal; nefropatía crónica del aloinjerto a largo plazo confirmada por biopsia; duplicación de Crea entre mes 12 post-Tx y último seguimiento)	• 34 eventos (fallos del injerto): pérdidas del injerto (n=29), nefropatía crónica confirmada por biopsia (n=3), ↑x2 creatinina (n=2)
Hsiao <i>et al.</i> , 2011 ²⁵⁹	OBS cohortes retrosp. Unicéntrico	Pediátrico	46	No indicado	niveles al menos mensualmente (mediana 17,2 niveles)	No indicado	1-12 meses post-Tx	CV y DE	Curva ROC	CV de las CO _{Tac} >41%	Se dividió en 2 grupos: *con RA probado por biopsia *sin RA	RA	• No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas al emplear la DE _{Tac} entre los 2 grupos: pacientes con RA (DE=5,3) vs pacientes sin rechazo RA (DE=3,5), p=0,031 (NOTA: se había establecido valor estadísticamente significativo de p en ≤0,01) • Un CV de CO _{Tac} >41% se asoció con un mayor riesgo de rechazo del aloinjerto con un OR=9,7 (p=0,005) • Se propuso el CV como una herramienta más efectiva que la DE para identificar a pacientes Pediátricos con riesgo de mala adherencia y rechazo del injerto
Ro <i>et al.</i> , 2012 ²⁴¹	OBS retrosp. Unicéntrico	Adultos	357	Todos (Intrahospitarios & Ambulatorios)	media: 6,8±3,6 niveles	No indicado	6-12 meses post-Tx	DMA	Mediana de Tac-IPV	Mediana: 17,97%	En función de la mediana de DMA, división en 2 grupos: alta y baja Tac-IPV	RA; requerimientos de dosis (impacto del polimorfismo CYP3A5 en los resultados del injerto)	• ↑hazard para desarrollo de RA en el grupo de alta Tac-IPV vs baja Tac-IPV (HR=2,655; IC al 95%: 1,394-5,056; p=0,003). • No se observaron diferencias en la media de las CO _{Tac} ni en la incidencia de RA entre los receptores que expresaban CYP3A5 y los que no.
Prytula <i>et al.</i> , 2012 ²⁶⁰	OBS retrosp. Multicéntrico: 2centros	Pediátrico	69	Todos (Intrahospitarios & Ambulatorios)	mediana: 7 niveles	No	durante 12 meses (al menos 3 meses tras inicio de Tac)	CV	Mediana de Tac-IPV	Mediana: 30,1% (RIC: 8,6-77,6)	Se dividió en 2 grupos: *con RA *sin evidencia de RA	RA; pérdida del injerto; deterioro de TFG _e (evaluación 4 años post-Tx)	• Los niños con RA tardío presentaban una mayor Tac-IPV (p=0,045). • El CV no se correlacionó con el descenso de la TFG _e ni con la edad de los pacientes.
Israni <i>et al.</i> , 2013 ²⁶¹	OBS prospectivo Multicéntrico DeKAF Genomics study (NCT00270712)	Adultos	1930	No indicado	mediana: 16,3 (RIC: 16-22) niveles (2 niveles entre semanas 1-8; 1 nivel/mes en mes 3, 4, 5 y 6 post-Tx)	No	día 8 - mes 6 post-Tx	CV	No indicado	No indicado	Se dividió en 2 grupos: *con RA: a)antes mes 3 post-Tx; b)meses 3-6 post-Tx *sin evidencia de RA en primeros 6 meses post-Tx	RA	• 151 eventos (RA) • Niveles bajos de CO _{Tac} durante los primeros 6 meses post-Tx se asociaron de manera estadísticamente significativa con un aumento de riesgo de RA, existiendo un riesgo adicional entre los meses 3-6 post-Tx • Tras un análisis multivariante, se observó que por cada disminución de 1ng/mL en la CO _{Tac} en los primeros 6 meses post-Tx, se aumentaba en 7,2% el riesgo de RA (HR=1,07; IC al 95%: 1,01-1,14; p=0,03). • Se describió un 23% de incremento del riesgo adicional de RA por cada descenso de 1ng/mL en la CO _{Tac} durante los meses 3-6 (HR=1,23; IC al 95%: 1,06-1,43; p=0,008).
Sapir-Pichhadze <i>et al.</i> , 2014 ²⁴⁶	OBS: cohortes retrosp. Unicéntrico	Adultos	356	Todos (Intrahospitarios & Ambulatorios)	mediana: 15 niveles	No indicado	≥ mes 12 post-Tx	DE	DE usando las CO _{Tac} umbrales: >1,5; >2,0; >2,5; >3,0	No indicado	En función de umbrales de DE: >1,5; >2,0; >2,5; >3,0	Criterio de valoración primario compuesto: RA tardío, glomerulopatía, fallo del injerto, exitus	• 52 eventos: RA tardío (n=16), glomerulopatía (n=6), fallo del injerto (n=10), exitus (n=20) • Incidencia acumulada a 5 años=24,8% en pacientes con DE>2 vs 16,3% en DE≤2 (diferencia NO estadísticamente significativa, p=0,210) • Cada incremento de 1 unidad en la DE, ↑hazard 27% del criterio de valoración primario (HR=1,27; IC al 95%: 1,03-1,56; p=0,01)
O'Regan <i>et al.</i> , 2015 ²⁶²	OBS retrosp. Unicéntrico	Adultos	394	Todos (Intrahospitarios & Ambulatorios)	mediana: Q1: 6; Q2: 8; Q3: 10; Q4: 10	No indicado	3-12 meses post-Tx	CV	Cuartiles de Tac-IPV	Mediana de los cuartiles (Q): Q1: 12,5% Q2: 18,17% Q3: 24,63% Q4: 36,91%	División en 4 cuartiles (Q1-Q4)	Pérdida del injerto; spv del receptor	• 46% ↑HR para pérdida del injerto por cada aumento de cuartil (HR=1,46; IC al 95%: 1,16-1,83; p=0,001). Se mantuvo estadísticamente significativo en análisis multivariante • No se encontró asociación entre Tac-IPV y spv del receptor

Referencia	Diseño del estudio	Edad	Tamaño muestral	Niveles Tac incluidos	Nº determinaciones de Tac empleadas	¿Ajuste IND?	Periodo post-Tx evaluado	Método cuantificación Tac-IPV	Puntos de corte	Resultado de la variabilidad calculada	Grupos de estudio	Eventos/condiciones evaluadas	Hallazgos
Huang <i>et al.</i> , 2016 ²⁶³	OBS: casos y controles retrosp. Unicéntrico	Adultos	161	Todos (Intrahospitarios & Ambulatorios)	No indicado	No indicado	*Grupo con RA, se usaron CO _{Tac} de los 6 meses previos al RA *Grupo control: se usaron CO _{Tac} de los 6 meses previos a la fecha fin del estudio	CV	Curva ROC	CV de CO _{Tac} >17,5%	Se dividió en 2 grupos: *con RA *sin evidencia de RA	RA confirmado por biopsia	<ul style="list-style-type: none"> El CV fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con RA confirmado por biopsia $12,1 \pm 7,9\%$ vs grupo control: $39 \pm 15,6\%$ ($p<0,001$) En el análisis de curva ROC, un CV de CO_{Tac} >17,5% se asoció con una incidencia significativamente mayor de RA confirmado mediante biopsia (área bajo la curva [AUC] = 0,923, sensibilidad = 92%, especificidad = 70,6%, $p<0,001$)
Pizzo, <i>et al.</i> , 2016 ²⁶⁴	OBS retrosp. Unicéntrico	Pediátrico	23	Todos (Intrahospitarios & Ambulatorios)	≥4 niveles mediana: 5 niveles	No	6 meses previos al diagnóstico de RA	CV	Curva ROC	*Grupo con buena adherencia al tto (n=13): CV: 41,1% *Grupo con mala adherencia al tto (n=10): CV: 48,5%	Se dividió en 2 grupos: *con buena adherencia al tto (n=13) *con mala adherencia al tto (n=10)	RA; desarrollo de Acondonante-específico (dnDSA); falta de adherencia a la medicación	<ul style="list-style-type: none"> El CV no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con RA y los que no presentaron RA en esta pequeña cohorte de pacientes ($p=0,09$) Entre los pacientes con un elevado CV, el 67% desarrolló dnDSA
Rodrigo <i>et al.</i> , 2016 ²³⁷	OBS: cohortes retrosp. Unicéntrico	Adultos	310	Ambulatorios	≥3 niveles media: 7,0±2,6 niveles	No	4-12 meses post-Tx	CV	Se definió alta Tac-IPV como CV>30%	No indicado	Se dividió en grupos en función de CV>30%	incidencia de dnDSA; pérdida del injerto	<ul style="list-style-type: none"> Un total de 39 pacientes (12,6%) desarrollaron dnDSA El desarrollo de dnDSA se asoció con una peor spv del injerto (spv a 5 años: 78,1% vs 91,0%, $p>0,001$) Un CV>30% se asoció de manera estadísticamente significativa con el desarrollo de dnDSA (HR=2,925; IC al 95%: 1,473-5,807; $p=0,002$). El desarrollo de dnDSA era un factor de riesgo para pérdida del injerto (HR=2,61; IC al 95%: 1,257-5,466; $p=0,010$). Hubo 53 receptores (17,1%) que tuvieron pérdida del injerto Un CV>30% se asoció con un aumento del riesgo de pérdida del injerto (HR=2,474; IC al 95%: 1,434-4,268; $p=0,001$).
Shuker <i>et al.</i> , 2016 ²⁴⁰	OBS: cohortes retrosp. Unicéntrico	Adultos	808	Ambulatorios	≥3 niveles mediana: 5 (RIC: 3-11) niveles	Sí	6-12 meses post-Tx	DMA	Mediana de Tac-IPV	Mediana: 16,2% (RIC: 1,1-76,0)	En función de la mediana de DMA, división en 2 grupos: alta y baja Tac-IPV	Criterio de valoración primario compuesto: resultados del injerto (pérdida del injerto, RA tardío confirmado por biopsia, glomerulopatía, duplicación de Crea entre mes 12 post-Tx y último seguimiento)	<ul style="list-style-type: none"> 188 eventos: pérdida del injerto (68), RA tardío confirmado por biopsia (69), glomerulopatía (39), duplicación de Crea (12) La incidencia acumulada del criterio de valoración primario fue mayor en el grupo de alta Tac-IPV vs baja Tac-IPV (HR=1,41; IC al 95%: 1,06-1,89; $p=0,019$).
Vanhowe <i>et al.</i> , 2016 ²³⁶	OBS retrosp. Unicéntrico	Adultos	220	Ambulatorios (extraídas entre las 7:00-10:00 AM)	≥3 niveles (media 5,3)	Sí	6-12 meses post-Tx	CV	Terciles de Tac-IPV	Media de los terciles (T): T1: 9,8±3,3% T2: 18,3±2,4% T3: 31,1±7,8%	División en 3 terciles (puntos de corte: 14,4% y 22,1%)	evolución de las lesiones histológicas agudas y crónicas (entre mes 3-24 post-Tx); TFGc	<ul style="list-style-type: none"> Incremento promedio del score de cronicidad: $1,97 \pm 2,03$ en T3 vs $1,18 \pm 2,44$ en T2 ($p=0,016$) y $1,12 \pm 1,80$ en T1 ($p=0,023$) En el T3 se objetivó un incremento del riesgo de presentar fibrosis moderada-severa y atrofia tubular al cabo de 2 años vs en T1 (OR=2,47; IC al 95%: 1,09-5,60; $p=0,031$ y OR=2,40; IC al 95%: 1,03-5,60; $p=0,043$) No se observó asociación entre el incremento de lesiones histológicas crónicas y el empeoramiento en la TFGc
Goodall <i>et al.</i> , 2017 ²³⁴	OBS retrosp. Unicéntrico	Adultos	628	Ambulatorios	media: 8,98±3,81 niveles	No indicado	6-12 meses post-Tx	CV	Cuartiles de Tac-IPV	Mediana: 18,15%	División en 4 cuartiles (Q1-Q4)	spv del receptor; spv del injerto; asistencia a consultas extrahospitalarias	<ul style="list-style-type: none"> Menor spv de receptores del cuartil más elevado (Q4) vs cuartiles inferiores (Q1+Q2): 83,2% y 92,7%, respectivamente, $p=0,017$ Spv del injerto: 77,2% en Q4 vs 89,5% en Q3 ($p=0,011$), vs 89,4% en Q2 ($p=0,051$), vs 93,4% en Q1 ($p=0,042$) Menor tiempo libre de rechazo en el cuartil más elevado: 77,7% vs 89,7%, $p=0,023$

Referencia	Diseño del estudio	Edad	Tamaño muestral	Niveles Tac incluidos	Nº determinaciones de Tac empleadas	¿Ajuste IND?	Periodo post-Tx evaluado	Método cuantificación Tac-IPV	Puntos de corte	Resultado de la variabilidad calculada	Grupos de estudio	Eventos/condiciones evaluadas	Hallazgos
Rozen-Zvi et al., 2017 ²³³	OBS retrospectivo. Unicéntrico	Adultos	803	Todos (Intrahospitalarios & Ambulatorios)	mínimo:8 media: 20,7±6,5 niveles	No	0-6 meses post-Tx	CV	Terciles de TWCV de las $C0_{\text{Tac}}$	A los 180 días de seguimiento: media Tac-IPV: 34,8±21,3%; mediana: 31,1%	Terciles TWCV	spv del receptor; spv del injerto	<ul style="list-style-type: none"> • 98 eventos: pérdida del injerto (49); exitus (49) • Menor spv en el tercilio superior ($p=0,002$) • Mayor riesgo de pérdida del injerto en el tercilio superior ($HR=7,35$; IC al 95%: 3,64-15,33; $p=0,001$)
Scheel et al., 2017 ²⁶⁵	OBS retrospectivo. Multicéntrico	Adultos	267	Ambulatorios	≥4 niveles media 9,6 ± 4,3 niveles	Sí	12 meses previos a la evaluación de adherencia (>6 meses post-Tx)	CV	No indicado	Media: $21,3 \pm 10,2\%$	Se dividió en 2 grupos: <ul style="list-style-type: none"> *con RA *sin evidencia de RA 	RA confirmado por biopsia	<ul style="list-style-type: none"> • Las $C0_{\text{Tac}}$ subterapéuticas, la alta Tac-IPV y la falta de adherencia al tto se asociaron con el desarrollo de RA tardío; sin embargo, estas variables no se asociaron significativamente entre sí.
Taber et al., 2017 ²⁶⁶	OBS: cohortes retrospectivas. Unicéntrico	Adultos	1411	Todos (Intrahospitalarios & Ambulatorios)	No indicado	No indicado	Desde mes 1 post-Tx hasta evento (día 387 post-Tx o hasta el día previo al diagnóstico de RA)	CV	Se definió alta Tac-IPV como $CV > 40\%$	Mediana de CV: <ul style="list-style-type: none"> • Grupo con RA ($n=768$): 39,9% • Grupo sin RA ($n=643$): 34,8% 	Se dividió en 2 grupos según etnia: <ul style="list-style-type: none"> *AA (afroamericanos) *no-AA (no-afroamericanos) 	RA; pérdida del injerto	<ul style="list-style-type: none"> • El valor de Tac-IPV resultó ser mayor en AA ($39,9 \pm 19,8\%$) vs no-AA ($34,8 \pm 15,8\%$), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$) • Una alta Tac-IPV se asoció con un mayor riesgo de pérdida del injerto tanto en AA ($50 \pm 25\%$ vs. $36 \pm 16\%$; $p<0,001$) como en no-AA ($41 \pm 18\%$ vs. $33 \pm 15\%$; $p<0,001$) • Un aumento del 10% en la CV de tacrolimus aumentó el riesgo de RA en un 20% ($HR=1,20$; IC al 95% 1,13-1,28; $p<0,001$) y el riesgo de pérdida del injerto en un 30% ($HR=1,30$; IC al 95%: 1,23-1,37; $p<0,001$), con una modificación significativa del efecto según la etnia para el RA, pero no para la pérdida del injerto.
Whalen et al., 2017 ²³⁹	OBS retrospectivo. Unicéntrico	Adultos	376	Ambulatorios	media en cada uno de los 2 grupos: <ul style="list-style-type: none"> *baja Tac-IPV: $6,93 \pm 3,28$ niveles *alta Tac-IPV: $10,02 \pm 6,08$ niveles 	Sí	6-12 meses post-Tx	DMA	Mediana de Tac-IPV	Mediana: 15%	En función de la mediana de DMA, división en 2 grupos: alta y baja Tac-IPV	spv del injerto; spv del receptor; FTGe; RA confirmado por biopsia; NODAT	<ul style="list-style-type: none"> • Un total de 20 receptores (5%) desarrollaron pérdida del injerto • Peor spv del injerto en el grupo de alta Tac-IPV ($HR=4,928$; IC al 95%: 2,050-11,85; $p=0,0004$) • Fallecieron 12 receptores (4%), pero NO se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de alta y baja Tac-IPV ($p=0,2968$) • El grupo de baja Tac-IPV tenía mejores cifras de FTGe en los sucesivos puntos de seguimiento: 1,2,3,4 año post-Tx ($p<0,0001$) • Un total de 51 receptores (14%) desarrollaron RA confirmado por biopsia de manera precoz y 31 receptores (8%) de manera tardía • No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de NODAT entre grupos ($p=0,8376$)
Sablik et al., 2018 ²³⁸	OBS: casos y controles retrospectivos. Unicéntrico	Adultos	248	Ambulatorios	≥8 niveles en un período ≥2 años mediana: <ul style="list-style-type: none"> *casos: 17 (RIC: 8-33) niveles *controles: 15 (RIC: 8-44) niveles 	Sí	período de 3 años antes del diagnóstico de rechazo crónico activo mediado por Ac; ≥mes 6 post-Tx	DMA	Media en los casos: 24,4% Media en los controles: 23,6%	En función de la media de DMA, división en 2 grupos: alta y baja Tac-IPV	Objetivo primario: Tac-IPV y rechazo crónico activo mediado por Ac Objetivo secundario: función del injerto, cambio en las $C0_{\text{Tac}}$ a lo largo del tiempo, spv del injerto		<ul style="list-style-type: none"> • No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la media de Tac-IPV entre casos y controles ($p=0,47$) • Los casos presentaban una peor función del injerto 1 año antes del diagnóstico de rechazo crónico activo mediado por Ac ($p=0,005$) y en el momento del diagnóstico de rechazo crónico activo mediado por Ac ($p<0,001$) • Hubo diferencias estadísticamente significativas entre el valor medio de $C0_{\text{Tac}}$ de los casos y el valor de $C0_{\text{Tac}}$ de los controles en el año anterior a la evaluación del objetivo primario ($p=0,03$) • Los casos con una baja Tac-IPV (≤24%) vs alta Tac-IPV (>24%) presentaban una spv promedio de 13,1 vs 9,9 años ($p=0,04$)
Abu Bakar et al., 2019 ²⁶⁷	OBS: casos y controles, retrospectivo. Unicéntrico	Pediátrico	50	No indicado	≥3 niveles	No	12 meses previos al RA (para los casos con RA celular entre meses 12-18 post-Tx, se recogieron niveles hasta mes 6 post-Tx)	CV y DMA	Curva ROC	DMA de $C0_{\text{Tac}} > 26\%$	Se dividió en 2 grupos: <ul style="list-style-type: none"> *con RA *sin evidencia de RA 	RA	<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes con RA tenían un CV mayor (mediana de CV: 44%; RIC: 36-61%) vs los pacientes sin RA (mediana de CV: 24%; RIC: 19-35%); $p<0,0001$. • Los pacientes con RA tenían una DMA más elevada (mediana de DMA: 33%; RIC: 25-48%) vs pacientes sin RA (mediana de DMA: 19%; RIC: 15-26%); $p<0,0001$

Referencia	Diseño del estudio	Edad	Tamaño muestral	Niveles Tac incluidos	Nº determinaciones de Tac empleadas	¿Ajuste IND?	Periodo post-Tx evaluado	Método cuantificación Tac-IPV	Puntos de corte	Resultado de la variabilidad calculada	Grupos de estudio	Eventos/condiciones evaluadas	Hallazgos
Kaya <i>et al.</i> , 2019 ²⁶⁸	OBS retrosp. Unicéntrico	Pediátrico	67	Todos (Intrahospitales & Ambulatorios)	media de niveles: * meses 0-6: 22,50±8,33 niveles * meses 6-12: 6,24±2,92 niveles *mes 12 en adelante: 24,30±17,38 niveles	No	0-6, 6-12 y ≥12 meses post-Tx	CV	Curva ROC Se definió alta Tac-IPV como CV >32%	CO _{fac} (ng/mL): *meses 0-6: 10,07±1,79ng/mL *meses 6-12: 8,23±2,09ng/mL *mes 12 en adelante: 6,36±1,10 ng/mL Media de CV (%): * meses 0-6: 0,37 ± 0,11% * meses 6-12: 0,31 ± 0,18% * mes 12 en adelante: 0,35±0,12%	Se dividió en 2 grupos en función de CV>32%	desarrollo de dnDSA	• Durante los meses 6-12 post-Tx y tras un año post-Tx, el porcentaje de pacientes con CV>32% fue significativamente mayor en el grupo con dnDSA positivos (67% vs 31%, p=0,027) que en el grupo con dnDSA negativos (83% vs 47%, p=0,033).
Mo <i>et al.</i> , 2019 ²⁶⁹	OBS: cohortes retrosp. Unicéntrico	Adultos	671	Ambulatorios	≥3 niveles	No	6-12 meses post-Tx	CV	Mediana de Tac-IPV	Mediana: >20,5%	En función de la mediana de CV, división en 2 grupos: alta y baja Tac-IPV	RA; pérdida del injerto; spv del receptor	• En el análisis de regresión de Cox multivariante, una alta Tac-IPV se identificó como factor de riesgo significativo para una peor spv del injerto (HR=3,28; IC al 95%: 1,090-9,849; p=0,035) con episodios de RA (HR=5,456; IC al 95%: 2,281-13,050; p<0,001). • Utilizando también la Tac-IPV como variable continua, el análisis multivariante de regresión de Cox demostró un aumento del 1,9% en el riesgo de pérdida del injerto por cada 1% de aumento de Tac-IPV (HR:1,019; IC al 95%: 1,002-1,036; p=0,030). • En un análisis multivariante, una elevada Tac-IPV fue predictor independiente de la puntuación de cronicidad (OR:1,91; IC al 95%: 0,215-1,075; p=0,003) a 1 año posttrasplante. • La spv global sin RA después de 1 año del Tx fue inferior en el grupo de alta Tac-IPV en comparación con el grupo de baja Tac-IPV, con un 98,3% y un 95,3%, respectivamente (log-rank, p=0,041).
Rahamimov <i>et al.</i> , 2019 ²³²	OBS retrosp. Unicéntrico	Adultos	878	Todos (Intrahospitales & Ambulatorios)	No indicado	No	≥mes 6 post-Tx	CV	TWCV de las CO _{fac} Se definió alta Tac-IPV como TWCV>25%	Media de Tac-IPV: 26,2±12,9%	Se dividió a los sujetos en 5 grupos de IPV para establecer el punto de corte: <20%, 20%-25%, 25%-30%, 30%-35% y >35%	spv del receptor; spv del injerto	• 109 eventos: pérdida del injerto (58), exitus (51) • Mayor riesgo de pérdida del injerto en grupo de Tac-IPV >25% (HR=3,66; IC al 95%: 2,3-5,8; p<0,001). Esta asociación se mantuvo como estadísticamente significativa en el análisis multivariante (HR=2,77; IC al 95%: 1,72-4,47; p<0,001).
Sharma <i>et al.</i> , 2019 ²⁷⁰	OBS prospectivo Unicéntrico	Adultos	286	Todos (Intrahospitales & Ambulatorios)	mediana: 35 niveles	No indicado	2-12 meses post-Tx	CV	Cuartiles de Tac-IPV Se definió alta Tac-IPV como CV≥35% (cuartil superior)	Media (para el total de la población estudiada): 28,5 ± 12%	División en 4 cuartiles (Q1-Q4)	RA	• Una elevada Tac-IPV se asoció con una mayor incidencia de RA durante el primer año post-Tx (52% vs 31%, p<0,001), más RA recurrente/persistente al cabo de 1 año (18,2% vs 6,2%, p=0,002), RA de mayor grado (≥Banff 1B, 27,5% vs 7,3%, p<0,001) y la presencia de un peor nivel de fibrosis intersticial/atrofia tubular (p=0,005). • Una elevada Tac-IPV se asoció con un aumento de pérdida del injerto y pérdida inminente del injerto (definida como TFGe<30 ml/min y >30% de descenso del TFGe respecto al valor basal), independientemente de los anticuerpos específicos del donante, el retraso en la función del injerto, el desarrollo de RA o la etnia. • En un análisis multivariante, una elevada Tac-IPV se asoció de forma independiente con pérdida del injerto + pérdida inminente del injerto (HR=3,1; IC al 95%: 1,6-5,9; p<0,001).
Song, <i>et al.</i> , 2019 ²⁷¹	OBS retrosp. Unicéntrico	Adultos	1241	No indicado	No indicado	No indicado	0-12 meses post-Tx	TTR	Curva ROC Se definió alta Tac-IPV como TTR≥78%	No indicado	Se dividió en 2 grupos: * Baja TTR * Alta TTR	RA; pérdida del injerto; spv del receptor; infección	• Una TTR>78% fue un factor de riesgo independiente de RA (OR: 2,97; IC al 95%: 1,82-4,84) e infección (OR: 1,55; IC al 95%: 1,08-2,22). • Los pacientes con TTR>78% presentaron una spv libre de infección significativamente mayor (p<0,01) • Los pacientes con TTR>78% presentaron una mayor spv del injerto (p<0,01) • Los receptores con TTR>78% presentaron una mayor spv (p=0,01) • Un TTR<78% se asoció con un mayor riesgo de pérdida del injerto (OR: 3,2; IC al 95%: 1,38-7,42) y una mayor mortalidad del paciente (OR: 6,54; IC al 95%: 1,34-31,77). Estos resultados fueron confirmados en la cohorte de validación donde se dividió a todos los pacientes incluidos en un grupo de TTR alta y baja.

Referencia	Diseño del estudio	Edad	Tamaño muestral	Niveles Tac incluidos	Nº determinaciones de Tac empleadas	¿Ajuste IND?	Periodo post-Tx evaluado	Método cuantificación Tac-IPV	Puntos de corte	Resultado de la variabilidad calculada	Grupos de estudio	Eventos/condiciones evaluadas	Hallazgos
Süsäl <i>et al.</i> , 2019 ²⁵⁸	OBS: cohortes retrospectivos, a partir de un registro (CTS, (www.ctstransplant.org) Multicéntrico (71 centros en 26 países)	Adultos	6639	No indicado	No indicado	No indicado	1, 2 y 3 años post-Tx	CV	No indicado un único punto de corte Se definió alta Tac-IPV como CV>30%	Mediana: 34%	Se dividió en 3 grupos según Tac-IPV: *<30% *30-44% *≥45%	spv del injerto; spv del receptor	<ul style="list-style-type: none"> La spv del injerto se redujo significativamente con el aumento de Tac-IPV ($p<0,001$). En comparación con los pacientes con una Tac-IPV baja de <30%, el riesgo de pérdida del injerto durante los años 4-6 aumentó un 32% en los pacientes con una Tac-IPV de 30-44% ($p=0,002$) y un 66% en los pacientes con una Tac-IPV de ≥45% ($p<0,001$). El efecto de la Tac-IPV sobre la spv del receptor a los 4-6 años fue menor (log-rank, $p=0,039$)
Heeney <i>et al.</i> , 2020 ²⁷²	OBS: cohortes retrospectivos, Unicéntrico	Adultos	214	Todos (Intrahospitarios & Ambulatorios)	No indicado	No indicado	0-12 meses post-Tx	CV	Se definió alta Tac-IPV como CV≥30%	Mediana (mes 0-3 post-Tx): 28,1% Mediana (mes 3-12 post-Tx): 25,8%	Se dividió en grupos en función de CV≥30%	RA confirmado por biopsia; spv del injerto; spv del receptor; desarrollo de dnDSA; cambios en la TFGe; infecciones en el post-Tx	<ul style="list-style-type: none"> Una alta Tac-IPV se asoció con una TFGe recudida a los 3 y 12 meses ($67,7\pm 35,48$ vs $80,7\pm 29,3$; $p=0,01$ y $70,9\pm 35,4$ vs $83,3\pm 30,2$; $p=0,015$). Una alta Tac-IPV se asoció con un aumento de la viremia y la enfermedad por CMV (19,6% vs 9,3%; $p=0,046$ y 6,4% vs 17,9%; $p=0,015$). No se observó una asociación entre la Tac-IPV y el desarrollo de RA, la spv o el desarrollo de dnDSA a los 3 años.
Stefano-vić <i>et al.</i> , 2020 ²⁷³	OBS: cohortes retrospectivos, Unicéntrico	Adultos	104	Ambulatorios	media: niveles 7	Sí	6-12 meses post-Tx	CV	No indicado	Valores promedio por grupos: *Tac-IPV baja: 12,90 ± 2,78 12,86 (11,27-15,14) *Tac-IPV media: 21,20 ± 2,21 21,21 (19,31-23,44) *Tac-IPV alta: 33,36 ± 7,31 32,35 (27,67-36,15)	División en 3 terciles: *Tac-IPV baja: CV<17,73% *Tac-IPV media: CV entre 17,73-25% *Tac-IPV alta: CV>25%	fallo del injerto (definido como TFGe ≤15 ml/min/1,73m ² ; necesidad de diálisis o reTx); disfunción crónica del injerto; rechazo crónico	<ul style="list-style-type: none"> No se observaron diferencias en los valores de la TFGe en los terciles inferior y medio de Tac-IPV. Sin embargo, se observó un descenso significativo de la TFGe en el tercil más alto de Tac-IPV ($p=0,018$), así como dentro del grupo CO/D bajo ($p=0,013$) en un período de 3 años post-Tx. Los pacientes con IPV alto/CO/D bajo tuvieron una spv del injerto significativamente menor en comparación con los otros grupos de combinación de IPV/CO/D con Tac (es decir, IPV alto/CO/D alto, IPV bajo/CO/D bajo, IPV/CO/D bajo), $\chi^2=8,624$, $p=0,035$ Los portadores del genotipo <i>CYP3A5</i>*1/*3 presentaron un CO/D inferior en comparación con los portadores del <i>CYP3A5</i>*3 durante todo el período de estudio, mientras que los resultados para el <i>ABCB1</i> fueron inconsistentes al considerar el CO/D de Tac.
Solomon <i>et al.</i> , 2020 ²⁷⁴	OBS: cohortes retrospectivos, Unicéntrico	Pediátrico	38	Todos (Intrahospitarios & Ambulatorios)	≥3 niveles (empezando en mes 3 post-Tx) (mediana: 40 niveles/paciente)	No	mínimo durante 12 meses post-Tx	CV	Puntos de corte de CV: 30%, 40% y 50%	Mediana: 43,1%	Se dividió en 3 grupos según los puntos de corte de CV: 30%, 40% y 50%	RA; pérdida del injerto	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes con CV ≥30% presentaban una mayor incidencia de RA (42%) vs pacientes con CV<30% (incidencia de RA: 0%), pero esta diferencia NO fue estadísticamente significativa ($p=0,07$) En el modelo de regresión logística, tras ajustar por edad, antecedentes de RA, inmunosupresión de mantenimiento y CV, por cada aumento del 10% en la Tac-IPV, las probabilidades de desarrollar dnDSA aumentaban en un 53% ($p=0,048$) Dado que la muestra incluía pocos casos de pérdida del injerto (n=4), no se pudo determinar una posible asociación entre la Tac-IPV y la pérdida del injerto.
Mira <i>et al.</i> , 2021 ²⁷⁵	OBS: cohortes retrospectivos, Unicéntrico	Adultos	147	No indicado	todos los niveles	No	hasta diciembre 2019	CV	Curva ROC CV =28,3%	No indicado	División en 2 grupos: *Tac-IPV CV<28,3% *Tac-IPV CV>28,3%	RA confirmado por biopsia	<ul style="list-style-type: none"> Los receptores que recibían una formulación de Tac de liberación prolongada y presentaban una alta Tac-IPV tenían un mayor riesgo de RA ($p=0,002$)
Park <i>et al.</i> , 2021 ²⁷⁶	OBS: cohortes retrospectivos, Unicéntrico	No especificado	1143	Ambulatorios	≥3 niveles	No indicado	0-12 meses post-Tx	TWCV de CO _{Tac}	Terciles de TWCV de las CO _{Tac}	No indicado	División en 3	Primario: evaluar la pérdida de injerto (censurada por muerte) *T1: <24,6% *T2: 24,6%-33,7% *T3: ≥33,7%	<ul style="list-style-type: none"> La incidencia de pérdida del injerto según los terciles hasta el primer año posttrasplante fue: T1=23 (6,1%), T2=27 (7,0%) y T3=56 (14,8%). Esta incidencia fue significativamente mayor en el grupo T3 que en los otros grupos ($p<0,001$) La tasa global de RA fue significativamente mayor en el grupo T3 en comparación con los demás grupos ($p<0,001$) La incidencia de desarrollo de dnDSA no difirió significativamente en función de la Tac-IPV ($p=0,787$) Las tasas de mortalidad fueron: T1=14 (3,7%), T2=22 (5,7%) y T3=19 (5,0%), sin demostrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,437$). El desarrollo de toxicidades asociadas a los ICN mostró ser mayor en los terciles superiores: T1=50/377 (13,6%), T2=68/388 (18,0%) y T3=70/378 (20,4%), $p=0,049$

Referencia	Diseño del estudio	Edad	Tamaño muestral	Niveles Tac incluidos	Nº determinaciones de Tac empleadas	¿Ajuste IND?	Periodo post-Tx evaluado	Método cuantificación Tac-IPV	Puntos de corte	Resultado de la variabilidad calculada	Grupos de estudio	Eventos/condiciones evaluadas	Hallazgos
Baghai <i>et al.</i> , 2022 ²⁷⁷	OBS: cohortes retrospect. Unicéntrico	Pediátrico	48	Ambulatorios	≥3 niveles mediana: 11 (RIC: 6-17) niveles	No	6-12 meses post-Tx	CV y DMA	Mediana de CV: 25% (RIC: 18-35)	En función de la mediana de CV, división en 2 grupos: alta y baja Tac-IPV	RA; deterioro de la función del injerto (definido como disminución >50% de la TFGe en comparación con el valor a las 4 semanas post-Tx) y/o TFGe <30ml/min por 1,73m ² ; desarrollo de dnDSA	• Una elevada Tac-IPV se asoció a un mayor riesgo de desarrollo de dnDSA (HR: 3,4; IC al 95%: 1,0-11,1; $p=0,047$; análisis de Kaplan-Meier $p=0,018$) y de cualquier tipo de episodios de rechazo (HR: 4,1; IC al 95%: 1,1-14,8; $p=0,033$; análisis de Kaplan-Meier $p=0,010$). • Se observó una tendencia hacia una mayor Tac-IPV por debajo de los 6 años de edad. ($p=0,114$ antes de eliminar valores extremos, $p=0,074$ después de eliminarlos) • Un valor de corte de Tac-IPV CV del 30% o la cuantificación de IPV mediante DMA mostraron resultados comparables.	
Barreda <i>et al.</i> , 2022 ²⁷⁸	OBS retrospect. Unicéntrico	Adultos	215	Todos (Intrahospitales & Ambulatorios)	todos los niveles	No	3-12 meses post-Tx	TTR	Terciles de Tac-IPV	Media de TTR: 92% ± 16% Mediana de TTR: 100% (RIC: 90-100)	División en 3 terciles (<95% definió el tercilio más bajo)	RA; pérdida del injerto; desarrollo de deterioro de la TFGe	• Un TTR más bajo se asoció a un mayor riesgo de RA (área bajo la curva ROC: 0,614; IC al 95%: 0,513-0,714; $p=0,018$). • Un TTR más bajo entre los meses 3-12 post-Tx se asoció con un mayor riesgo de tener un TFGe al cabo de 1 año <30 ml/min/1,73 m ² (área bajo la curva ROC: 0,676; IC al 95%: 0,542-0,811; $p=0,014$). • El tercilio más bajo de TTR entre los meses 3-12 post-Tx se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de pérdida del injerto censurada por muerte (HR=10,773; IC al 95%: 1,315-88,264; $p=0,027$) tras ajustar por TFGe a 1 año, donación según criterios ampliados y RA a lo largo del primer año.
Choi <i>et al.</i> , 2022 ²⁷⁹	OBS: cohortes retrospect. Unicéntrico	Pediátrico	202	Ambulatorios	≥3 niveles	No	6-12 meses post-Tx	CV	CV>27,67%	Media: * Grupo de baja Tac-IPV: CV=20,4±4,2% * Grupo de alta Tac-IPV: CV=40,2±12,5%	Se dividió en 2 grupos: * Baja Tac-IPV: CV<27,67% * Alta Tac-IPV: CV≥27,67%	RA; desarrollo de dnDSA; fallo del injerto	• El grupo de alta Tac-IPV tuvo una tasa significativamente más alta de desarrollo de dnDSA (35,7% frente a 16,7%, $p=0,003$). • El grupo de alta Tac-IPV también tuvo una mayor incidencia de RA celular ($p<0,001$). • La alta Tac-IPV no tuvo una influencia significativa en la viremia por virus de Epstein-Barr, el CMV y el virus BK, pero se asoció con la incidencia de trastornos linfoproliferativos post-Tx ($p=0,003$). • La spv del injerto fue inferior en el grupo con alta Tac-IPV ($p<0,001$). • Los SNP de <i>CYP3A5</i> no afectaron significativamente a la Tac-IPV; sin embargo, en el grupo de expresores de <i>CYP3A5</i> , la Tac-IPV se asoció de manera estadísticamente significativa con la tasa de spv libre de RA celular ($p<0,001$).
Park <i>et al.</i> , 2022 ²⁸⁰	OBS: cohortes retrospect. Unicéntrico	Adultos	1080	Ambulatorios	No indicado	Si	Se analizaron las CO ₂ sc de una mediana de 22 días (RIC: 20-26) después del Tx renal, al inicio de las visitas clínicas ambulatorias	TWCV de CO ₂ sc	Se definió alta Tac-IPV como TWCV ≥30%	No indicado	Se dividió en 2 grupos: * Alta Tac-IPV (≥30%) * Baja Tac-IPV (<30%)	Objetivo primario: evaluar la pérdida de injerto (censurada por muerte) Objetivos secundarios: desarrollo de dnDSA, RA comprobado por biopsia, toxicidad de los ICN y tasas de mortalidad	• El grupo de alta Tac-IPV presentó una mayor incidencia de RA ($p<0,001$) • El grupo de alta Tac-IPV presentó una mayor incidencia de pérdida del injerto ($p<0,001$)
Rojas <i>et al.</i> , 2022 ²⁸¹	OBS: cohortes retrospect. Unicéntrico	Adultos	371	Ambulatorios	≥3 niveles	No	6-12 meses post-Tx (para cada paciente, una medición por cada año)	DMA	Mediana de Tac-IPV	Mediana: 19,4% (RIC: 1,0-60,0)	Se dividió en 2 grupos: * Tac-IPV ≥30% * Tac-IPV <30%	RA; fallo del injerto; desarrollo de dnDSA	• No se demostró una asociación estadísticamente significativa entre la Tac-IPV y la incidencia de RA entre los meses 6-12 post-Tx (OR= 1,01; IC al 95%: 0,98-1,04; $p=0,4$) • Tampoco se objetivó una asociación entre disponer de niveles por debajo del intervalo de inmunosupresión óptimo y la incidencia de RA • El análisis de regresión reveló que la Tac-IPV entre los meses 6-12 post-Tx no se asociaba con la incidencia de RA al cabo de un año (OR=1,01; IC al 95%: 0,98-1,04; $p=0,4$). • El análisis de regresión mostró que una alta Tac-IPV se asociaba con una mayor incidencia de fracaso del injerto (OR=1,03; IC al 95%: 1,006-1,060 $p=0,02$). • Una elevada Tac-IPV se asoció con una mayor incidencia de fracaso del injerto censurado por muerte (OR=1,05; IC al 95%: 1,003-1,09; $p=0,04$). • Se detectaron dnDSA con mayor frecuencia en pacientes con baja exposición tanto a tacrolimus como a MMF: 4/21 (19%) frente a 17/350 (4,9%), $p=0,04$.

Referencia	Diseño del estudio	Edad	Tamaño muestral	Niveles Tac incluidos	Nº determinaciones de Tac empleadas	¿Ajuste IND?	Periodo post-Tx evaluado	Método cuantificación Tac-IPV	Puntos de corte	Resultado de la variabilidad calculada	Grupos de estudio	Eventos/condiciones evaluadas	Hallazgos	
Yin <i>et al.</i> , 2022 ²⁸²	OBS: cohortes retrospect. Unicéntrico	Adultos	1343	No indicado	≥3 niveles	No	1-12 meses post-Tx	CV y TVS	Curva ROC	No indicado	Para explorar la interacción entre los 2 modelos de Tac-IPV, se dividió a los pacientes en 4 grupos en función del nivel de CV y del score TVS * En función de TVS: alto (>0,30) y bajo (<0,30) * En función del CV: alto (>0,30) y bajo (<0,30)	Objetivo primario: fracaso del injerto (incluidas pérdida del injerto y muerte) Objetivos secundarios: RA, tiempo hasta el primer RA, infección post-Tx, tiempo hasta la 1 ^a infección, tumores y dislipidemia	Objetivo primario: fracaso del injerto (incluidas pérdida del injerto y muerte) Objetivos secundarios: RA, tiempo hasta el primer RA, infección post-Tx, tiempo hasta la 1 ^a infección, tumores y dislipidemia	• Los análisis univariantes mostraron que un TVS elevado (HR=2,323; IC al 95%: 1,455-3,709) y un CV elevado (HR=1,606; IC al 95%: 1,044-2,471) se asociaban a una menor spv del injerto. Sin embargo, sólo el score TVS fue un factor predictivo independiente del fracaso del injerto en los análisis multivariantes (HR=1,972; IC al 95%: 1,2-3,24) y la correlación se mantuvo en los subgrupos de CV alto ($p=0,020$) y CV bajo ($p=0,037$), mientras que el CV no pudo predecir la pérdida del injerto ni en los subgrupos de CV bajo ($p=0,387$) ni en los de CV alto ($p=0,600$). • El score TVS tuvo una mayor correlación con la spv del injerto en pacientes con exposición a Tac dentro del rango terapéutico y la correlación estuvo menos influida por los niveles medios de Tac.
Lai <i>et al.</i> , 2023 ²⁵⁶	OBS cohortes retrospect. Unicéntrico	Adultos	463	No indicado	*Grupo Tac 2 veces/día: mediana 6 (RIC: 4-10) niveles *Grupo de Tac 1 vez/día: mediana 5 (RIC: 3-7) niveles	No	12 meses pre- y post-realización del cambio de formulación de Tac 2 veces/día a 1 vez/día	DE, CV y DMA	Mediana de Tac-IPV	Medianas: * DE: 0,92 * CV: 16% * DMA: 7,7%	Se dividió en 2 grupos según el valor de la mediana de cada una de las medidas de variabilidad calculadas	fracaso del injerto (definido como: retorno a diálisis crónica, re-Tx preventivo, muerte censurada por función del injerto)	• No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el efecto de la Tac-IPV con ninguna de las 3 medidas de variabilidad estudiadas en la conversión de Tac 2 veces/día a 1 vez/día, y cada uno de los eventos estudiados	

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **Ac:** anticuerpos; **CO:** concentración predosis o valle; **CMV:** citomegalovirus; **Crea:** creatinina; **CV:** coeficiente de variación; **DE:** desviación estándar; **DMA:** desviación media absoluta; **ICN:** inhibidores de calcineurina; **IPV:** variabilidad intrapaciente (del inglés, *intra-patient variability*); **OBS:** Estudio observacional; **RA:** rechazo agudo; **retrosp.:** retrospectivo; **RIC:** rango intercuartílico; **spv:** supervivencia; **Tac:** tacrolimus; **Tac-IPV:** variabilidad intrapaciente de tacrolimus; **TFGe:** tasa de filtrado glomerular estimada; **tto:** tratamiento; **TTR:** tiempo en rango terapéutico de Tac (del inglés, *time-in-therapeutic Tac range*); **TWCV:** CV ponderado en el tiempo (del inglés, *time-weighted coefficient of variability*); **Tx:** trasplante; **vs:** versus

Tabla 10. Estudios que evalúan la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en receptores de trasplante hepático.

Referencia	Diseño del estudio	Edad	Tamaño muestral	Niveles Tac incluidos	Nº determinaciones de Tac empleadas	¿Ajuste IND?	Periodo post-Tx evaluado	Método cuantificación Tac-IPV	Puntos de corte	Resultado de la variabilidad calculada	Grupos de estudio	Eventos/condiciones evaluadas	Hallazgos
Venkat <i>et al.</i> , 2008 ²⁸³	OBS retrospectivo Unicéntrico	Pediátrico	101	Ambulatorios	≥4 niveles	No indicado	≥ mes 12 post-Tx	DE	DE>2	Mediana: 1,6 (RIC: 1,1-2,1)	En función de la DE, división en 2 grupos: alta y baja Tac-IPV	RA confirmado por biopsia	<ul style="list-style-type: none"> Durante el periodo de estudio se produjeron 11 episodios de RA tardío: 10 de ellos en pacientes con DE>2 Se observó un aumento del riesgo de RA por cada aumento de 1 unidad en la DE (OR=3,49; IC al 95%: 1,31- 9,29)
Lieber <i>et al.</i> , 2012 ²⁸⁴	OBS retrospectivo Unicéntrico	Adultos	359	No indicado	≥3 niveles	No indicado	6-18 meses post-Tx	DE	Mediana de Tac-IPV	No indicado	En función de la mediana de la DE, división en 2 grupos: alta y baja Tac-IPV	Spv del injerto	<ul style="list-style-type: none"> Una alta Tac-IPV se asoció a un mayor riesgo de fracaso del injerto (HR: 1,005 por cada aumento de 1 unidad de DE, <i>p</i>=0,04)
Supelana <i>et al.</i> , 2014 ²⁸⁵	OBS retrospectivo Unicéntrico	Adultos	150	No indicado	≥3 niveles en intervalos de 3 meses durante 3 años	No indicado	≥ mes 6 post-Tx	DE	DE>2	*Grupo con RA: DE=3,8 *Grupo sin evidencia de RA: DE=2,3	Se dividió en 2 grupos: *con RA *sin evidencia de R	RA confirmado por biopsia	<ul style="list-style-type: none"> Una alta Tac-IPV se asoció con un mayor riesgo de RA (<i>p</i><0,01)
Shemesh <i>et al.</i> , 2017 ²⁸⁶	OBS prospectivo Multicéntrico ANOTACIÓN n ⁵	Pediátrico	379	Todos (Intrahospitalarios & Ambulatorios)	≥3 niveles (media: 11,8)	No indicado	12 meses en el periodo comprendido entre mes 0-24 post-Tx	DE	Curva ROC	*Grupo con RA: DE=2,4 *Grupo sin evidencia de RA: DE=2,6	Se dividió en 2 grupos: *con RA *sin evidencia de RA	RA tardío	<ul style="list-style-type: none"> Una alta Tac-IPV se asoció con la aparición de RA tardío, <i>p</i>=0,026. El 53% de los receptores adolescentes con DE>2 en el año 1 tenían RA tardío al final del año 2, vs el 6% de aquellos con DE≤2 en el año 1. Un alta Tac-IPV se asoció significativamente con otros objetivos secundarios (ej. aumento de transaminasas hepáticas)
de Oliveira <i>et al.</i> , 2017 ²⁸⁷	OBS retrospectivo Unicéntrico	Pediátrico	50	Ambulatorios	≥5 niveles	No indicado	13-35 meses post-Tx	DE	DE≥2	No indicado	En función de la DE, división en 2 grupos: alta y baja Tac-IPV	RA; spv del injerto; spv del receptor; ALT>60 UI/L	<ul style="list-style-type: none"> No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos (alta Tac-IPV vs baja Tac-IPV) en cuanto al desarrollo de RA Los niveles de ALT>60 UI/L eran más frecuentes en el grupo con DE ≥2 (<i>p</i>=0,035) No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos (alta Tac-IPV vs baja Tac-IPV) en cuanto a la spv de los receptores
del Bello <i>et al.</i> , 2018 ²⁸⁸	OBS retrospectivo Unicéntrico	Adultos	116	Todos (Intrahospitalarios & Ambulatorios)	≥3 niveles (mediana 10)	Sí	0-24 meses post-Tx	CV	Se definió alta Tac-IPV como CV>35% y CV>40%	Media: 32±12% Mediana: 30,5% (RIC: 7,6-80,6) Cuartiles (Q): Q1: 12,5% Q2: 18,17% Q3: 24,63% Q4: 36,91%	División en 4 cuartiles (Q1-Q4)	RA confirmado por biopsia; desarrollo de dnDSA	<ul style="list-style-type: none"> Los factores predictivos de RA fueron una Tac-IPV de CV>35% (OR=3,07; IC al 95%: 1,14-8,24; <i>p</i>=0,03) o CV>40% (OR=4,16; IC al 95%: 1,38-12,50; <i>p</i>=0,01) Se identificaron como predictores para detectar Ac dnDSA la Tac-IPV codificada como variable continua (OR=1,1; IC al 95%: 1,0-1,12; <i>p</i>=0,006), un CV>35% (OR=4,83; IC al 95%: 1,39-16,72; <i>p</i>=0,01) y un CV>40% (OR=9,73; IC al 95%: 2,65-35,76; <i>p</i>=0,001)
Rayar <i>et al.</i> , 2018 ²⁸⁹	OBS retrospectivo Unicéntrico	Adultos	812	Todos (Intrahospitalarios & Ambulatorios)	Todos los niveles	No	Día 8 a día 30 post-Tx	CV	Se definió alta Tac-IPV como CV≥40% (límite del Q3: 41,8%)	Media CO _{Tac} : 9,8±6,0 ng/ml Mediana CV (Q2): 31,4%; Q1: 23,5%; Q3: 41,8%	Se dividió en 2 grupos: *Baja Tac-IPV: CV<40% *Alta Tac-IPV: CV≥40%	Spv del injerto	<ul style="list-style-type: none"> La spv del injerto fue significativamente peor en el grupo de alta Tac-IPV (HR=1,42; IC al 95%: 1,04-1,95; <i>p</i>=0,03) En el análisis multivariante, un CV≥40% se asoció de manera estadísticamente significativa con una supervivencia menor (HR=1,57; IC al 95%: 1,18-2,01; <i>p</i>=0,002) En el análisis multivariante, un CV≥40% se asoció de manera estadísticamente significativa con la presencia de infección por VHC (HR=1,49; IC al 95%: 1,01-2,19; <i>p</i>=0,04) En el análisis multivariante, un CV≥40% se asoció de manera estadísticamente significativa con la aparición de neoplasia hepática (HR=1,36; IC al 95%: 1,03-1,79; <i>p</i>=0,03)

⁵ ANOTACIÓN – MALT: Medication Adherence in children who had a Liver Transplant [ClinicalTrials.Gov registration # NCT01154075]

Referencia	Diseño del estudio	Edad	Tamaño muestral	Niveles Tac incluidos	Nº determinaciones de Tac empleadas	¿Ajuste IND?	Periodo post-Tx evaluado	Método cuantificación Tac-IPV	Puntos de corte	Resultado de la variabilidad calculada	Grupos de estudio	Eventos/condiciones evaluadas	Hallazgos	
Riva <i>et al.</i> , 2018 ²⁹⁰	OBS retrospectivo Unicéntrico	Pediátrico	71	No indicado	No indicado	Sí	ANOTACIÓN nº6	CV	Mediana de Tac-IPV	No indicado	Se dividió en 2 grupos: *con RA o reacción adversa medicamentosa a Tac *sin evidencia de RA ni reacción adversa al fármaco	RA confirmado por biopsia; factores relacionados con el riesgo de reacciones adversas medicamentosas en relación con tacrolimus (HR=1,80; IC al 95%: 1,01-3,22) • Un valor de $C0_{Tac}$ en los 7 a 10 días previos a la reacción adversa medicamentosa >7ng/mL describió mejor la población con riesgo de reacciones adversas medicamentosas (AUROC=0,80; IC 95%: 0,69-0,91)		
Shemesh <i>et al.</i> , 2018 ²⁹¹	OBS prospectivo Multicéntrico ANOTACIÓN nº7	Pediátrico	400	Todos (Intrahospitarios & Ambulatorios)	≥3 niveles	No indicado	12 meses en el periodo comprendido entre mes 0-24 post-Tx	DE	DE>2	No indicado	3 grupos: -no-adherentes en ambos años -adherentes en ambos años - no-adherentes en uno de los años y adherentes en el otro año	resultados del Tx; adherencia al inmunosupresor	• La mayoría (59,7%) de los pacientes que fueron no-adherentes en el año 1 lo siguieron siendo en el año 2 • El 18,5% de los pacientes que fueron adherentes en el año 1 pasaron a ser no-adherentes en el año 2 • Sólo el 4,4% de los pacientes adherentes tanto en el año 1 como en el 2 sufrieron un rechazo, frente al 22,9% de los pacientes no-adherentes durante uno de los años, y el 34,9% de los no-adherentes en ambos años ($p<0,001$), lo que establece un efecto "dosis dependiente" de la adherencia sobre los resultados del trasplante • Los hogares monoparentales se asociaron con un empeoramiento de la adherencia	
Defrancq <i>et al.</i> , 2019 ²⁹²	OBS retrospectivo Unicéntrico	Pediátrico	41	Todos (Intrahospitarios & Ambulatorios)	≥3 niveles	Sí	mes 3 a año 5 post-Tx	CV	No indicado	Mediana CV: *Año 1 post-Tx: 41,6% *Año 2 post-Tx: 30,9% *Año 3 post-Tx: 28,5%	Se dividió en 2 grupos: *con RA *sin evidencia de RA	RA confirmado por biopsia; desarrollo de dnDSA	• Una elevada Tac-IPV se asoció con el desarrollo de RA ($p=0,04$) y la necesidad de biopsia durante el primer año ($p=0,02$). • Hubo una ligera asociación entre la Tac-IPV y la aparición de dnDSA ($p=0,08$) y viremia por CMV ($p=0,07$). • La elevada Tac-IPV fue un factor predictivo de la necesidad de biopsia hepática (OR=1,04; IC al 95%: 1,0-1,1; $p=0,03$) y RA (OR=1,04; IC al 95%: 1,0-1,1; $p=0,05$).	
van der Veer <i>et al.</i> , 2019 ²⁹³	OBS retrospectivo Unicéntrico	Adultos	326	Ambulatorios	≥5 niveles (mediana 7, rango: 5-17)	Sí	6-18 meses post-Tx	CV	Mediana de Tac-IPV Se definió alta Tac-IPV como CV>28%	Media CV: * Grupo de baja Tac-IPV: 20,1% * Grupo de alta Tac-IPV: 37,7% Mediana CV: * Grupo de baja Tac-IPV: 19,3% (RIC: 8-27) * Grupo de alta Tac-IPV: 42,3% (RIC: 28-115)	Se dividió en 2 grupos: *Baja Tac-IPV *Alta Tac-IPV	spv del injerto (rechazo crónico, RA tardío confirmado por biopsia); carga viral de CMV	• No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de alta y baja Tac-IPV y la spv del injerto • Una elevada Tac-IPV en combinación con una función renal deteriorada (TFGe <40ml/min) se asoció con un mayor deterioro de función renal por año de seguimiento • La CV de tacrolimus no fue estadísticamente significativa como factor predictivo de la viremia por CMV ($p=0,402$). Las $C0_{Tac}$ bajas entre los meses 6-18 se asociaron de manera estadísticamente significativa con una menor viremia por CMV en el periodo de seguimiento (OR=0,784; IC al 95%: 0,619-0,993; $p=0,043$).	
Maciel <i>et al.</i> , 2021 ²⁹⁴	OBS retrospectivo Unicéntrico	Adultos	127	Todos (Intrahospitarios & Ambulatorios)	≥2 niveles	No	0-18 meses post-Tx	DE	DE>2	No indicado	En función de la DE, división en 2 grupos: alta y baja Tac-IPV	RA; spv del receptor; spv del injerto	• La asociación entre Tac-IPV y RA no fue estadísticamente significativa ($p=0,146$). • El grupo de DE>2 presentó 2,6 veces superior de pérdida del injerto a los 5 años de seguimiento (IC al 95%: 0,66-7,80; $p=0,196$). • Por cada unidad de aumento de la DE de $C0_{Tac}$ se duplicó el riesgo de pérdida del injerto en 5 años (IC al 95%: 1,17-3,48; $p=0,012$). • Se encontró una asociación significativa entre la variación en las $C0_{Tac}$ calculada usando la DE y la supervivencia ($p=0,019$) y el riesgo de fallecer ($p=0,023$).	

⁶ ANOTACIÓN – En el estudio de Riva *et al.*, el periodo post-Tx evaluado incluía la ventana de 7-10 días previos a la aparición de la reacción adversa al fármaco o el último mes de seguimiento para aquellos pacientes que no presentaron una reacción adversa medicamentosa de interés

⁷ ANOTACIÓN – MALT: Medication Adherence in children who had a Liver Transplant [ClinicalTrials.Gov registration # NCT01154075]

Referencia	Diseño del estudio	Edad	Tamaño muestral	Niveles Tac incluidos	Nº determinaciones de Tac empleadas	¿Ajuste IND?	Periodo post-Tx evaluado	Método cuantificación Tac-IPV	Puntos de corte	Resultado de la variabilidad calculada	Grupos de estudio	Eventos/condiciones evaluadas	Hallazgos
Dopazo <i>et al.</i> , 2022 ²⁹⁵	OBS retrosp. Unicéntrico	Adultos	140	Todos (Intrahospitarios & Ambulatorios)	≥4 niveles	Sí	3-6 meses post-Tx	CV	Se definió alta Tac-IPV como CV≥27%	Media C0/Dosis CV: * Grupo baja Tac-IPV: 14±7% * Grupo alta Tac-IPV: 35±7% Mediana C0/Dosis: * Grupo baja Tac-IPV: 14% (RIC: 0-27) * Grupo alta Tac-IPV: 32% (RIC: 27-55) C0_{rx} (ng/mL): * Grupo baja Tac-IPV: 7,4±1,2 * Grupo alta Tac-IPV: 6,7±1,9 C0/D (ng/mL/mg): * Grupo baja Tac-IPV: 1,9±1,6 * Grupo alta Tac-IPV: 2,0±1,9	Se dividió en 2 grupos: * Baja Tac-IPV: CV<27% * Alta Tac-IPV: CV≥27%	spv del receptor; desarrollo de pérdida de función renal	<ul style="list-style-type: none"> Las tasas de spv de los pacientes a 1, 3 y 5 años fueron del 100%, 82% y 72% en el grupo de alta Tac-IPV vs al 100%, 97% y 93% en el grupo de baja Tac-IPV, respectivamente ($p=0,005$) Se observó un deterioro de la función renal al cabo de 1 año en el grupo de alta Tac-IPV ($69±16$ ml/min/1,73m² frente a $78±16$ ml/min/1,73m², $p=0,004$) y a los 2 años post-Tx ($69±17$ ml/min/1,73 m² frente a $77±15$ ml/min/1,73 m², $p=0,03$). Una alta Tac-IPV se asoció de forma independiente a una peor spv: HR=3,57; IC al 95%: 1,32-9,67; $p=0,012$. Una alta Tac-IPV se asoció de forma independiente con la pérdida de función renal: OR=3,47; IC al 95%: 1,30-9,20; $p=0,01$.
Chen <i>et al.</i> , 2024 ²²⁹	OBS retrosp. Unicéntrico	Pediátrico	848	Todos (Intrahospitarios & Ambulatorios)	≥2 niveles	No indicado	1 mes post-Tx	CV	Se definió alta Tac-IPV como CV ≥45%	Media de las C0_{rx}: * Grupo de baja Tac-IPV: 8,59±1,65ng/mL * Grupo de alta Tac-IPV: 8,81±2,00 ng/mL Mediana de CV: * Grupo de baja Tac-IPV: 32,37% * Grupo de alta Tac-IPV: 54,88%	Se dividió en 2 grupos: * Alta Tac-IPV: ≥45% * Baja Tac-IPV: <45%	spv del receptor; spv del injerto	<ul style="list-style-type: none"> El análisis univariante mostró diferencias estadísticamente significativas en la spv del receptor a 1 año ($p=0,041$) y en la spv del injerto a 1 año ($p=0,005$) entre los grupos de alta CV y bajo CV. Se identificaron como factores de riesgo independientes para la mortalidad a 1 año, tener un alto CV (HR=2,316; IC al 95%: 1,026-5,231; $p=0,043$) y una viremia persistente de VEB (HR=13,165; IC al 95%: 3,090-56,081; $p<0,001$). La incidencia de RA a 1 año no fue significativamente diferente entre ambos grupos (27,1% frente a 30,8%, $p=0,444$).
Soares <i>et al.</i> , 2024 ²⁹⁶	OBS retrosp. Unicéntrico	Adultos	234	Todos (Intrahospitarios & Ambulatorios)	media: 13,0±6,7 niveles	No indicado	Día 30 a día 720 post-Tx	DE, CV, DMA y TTR	No indicado	Media de las C0_{rx}: 8,3±2,1 mcg/L Media de la DE: 2,7±1,3 Media del CV: 39,4±15,4% Media de DMA: 32,0±11,7% Mediana de TTR: *global: 30,8% (RIC: 22,0-47,5) *días 31-90 post-Tx: 12,5% (RIC: 0,0-50,0) *días 91-720 post-Tx: 40,0% (RIC: 24,5-57,1)	Se dividió en 2 grupos: *con RA *sin evidencia de RA Se dividió en 2 grupos: *pacientes que sobrevivían al final del periodo estudiado *exitus	RA; spv del receptor	<ul style="list-style-type: none"> No se observó asociación entre la Tac-IPV y el desarrollo de RA, independientemente de la medida de cuantificación empleada: DE ($p=0,968$); CV ($p=0,238$); DMA ($p=0,843$) y TTR (días 31-90 post-Tx, $p=0,541$; días 91-720 post-Tx, $p=0,861$). No se observó asociación entre la Tac-IPV y la spv, independientemente de la medida de cuantificación empleada: DE ($p=0,368$); CV ($p=0,304$); DMA ($p=0,400$) y TTR (días 31-90 post-Tx, $p=0,107$; días 91-720 post-Tx, $p=0,156$).

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **Ac:** anticuerpos; **C0_{TAC}:** concentración predosis o valle de tacrolimus; **Crea:** creatinina; **CV:** coeficiente de variación; **DE:** desviación estándar; **DMA:** desviación media absoluta; **ICN:** inhibidores de calcineurina; **IPV:** variabilidad intrapaciente (del inglés, *intra-patient variability*); **OBS:** Estudio observacional; **RA:** rechazo agudo; ; **retrosp.:** retrospectivo; **RIC:** rango intercuartílico; **spv:** supervivencia; **Tac:** tacrolimus; **Tac-IPV:** variabilidad intrapaciente de tacrolimus; **tto:** tratamiento; **TTR:** tiempo en rango terapéutico de Tac (del inglés, *time-in-therapeutic Tac range*); **TWCV:** CV ponderado en el tiempo (del inglés, *time-weighted coefficient of variability*); **Tx:** trasplante; **vs:** versus

Tabla 11. Estudios que evalúan la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en receptores de trasplante cardíaco.

Referencia	Diseño del estudio	Edad	Tamaño muestral	Niveles Tac incluidos	Nº determinaciones de Tac empleadas	¿Ajuste IND?	Periodo post-Tx evaluado	Método cuantificación Tac-IPV	Puntos de corte	Resultado de la variabilidad calculada	Grupos de estudio	Eventos/condiciones evaluadas	Hallazgos
Gueta et al., 2018 ²⁹⁷	OBS retrospectivo. Unicéntrico	Adultos	72	Todos (Intrahospitales & Ambulatorios)	≥2 niveles tras alcanzar niveles estables (media 13,5 niveles)	No	3-12 meses post-Tx	CV	Mediana de Tac-IPV Se definió alta Tac-IPV como CV>28,8%	Media de C_0 _{Tac} (ng/mL): * Grupo de baja Tac-IPV: 12,7±3,4 * Grupo de alta Tac-IPV: 12,8±2,4	En función de la mediana de CV, división en 2 grupos: alta y baja Tac-IPV	Rechazo; spv del receptor	<ul style="list-style-type: none"> Una alta Tac-IPV se asoció a un mayor riesgo de rechazo a largo plazo ($p=0,035$), sin diferencias en el riesgo de rechazo durante el primer año post-Tx. El análisis multivariante mostró que una alta Tac-IPV se asociaba con un riesgo >8 veces para cualquier episodio de rechazo más allá del primer año tras el Tx ($p=0,011$) La mortalidad se asoció a una mayor tasa de complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento (5/62 [8,1%] frente a 5/9 [55,6%], $p=0,002$), de las cuales la aparición de insuficiencia cardíaca ($p=0,014$) y accidente cerebrovascular ($p=0,039$) fueron las principales causas. La regresión de Cox demostró que sólo las complicaciones cardiovasculares eran variables que afectaban significativamente a la mortalidad ($p=0,018$).
Shuker et al., 2018 ²⁹⁸	OBS retrospectivo. Unicéntrico	Adultos	86	Ambulatorios	≥3 niveles	No	6-18 meses post-Tx	CV	Mediana de Tac-IPV Se definió alta Tac-IPV como CV>17,7%	Media de C_0 _{Tac} (ng/mL): * Grupo con vasculopatía del aloinjerto: 10,8±1,8 * Grupo sin vasculopatía del aloinjerto: 10,7±2,4 Mediana CV: * Grupo con vasculopatía del aloinjerto: 17,8% (RIC 9,6-65,4) * Grupo sin vasculopatía del aloinjerto: 17,5% (RIC: 5,1-69,5)	En función de la mediana de CV, división en 2 grupos: alta y baja Tac-IPV	vasculopatía del aloinjerto; spv del receptor	<ul style="list-style-type: none"> No hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con alta Tac-IPV en el grupo que progresó a grados superiores de vasculopatía del aloinjerto cardíaco (n=15) frente al grupo sin progresión (n=71) en el seguimiento a 4 años (60,0% frente a 47,9%; $p=0,57$). No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes con alta Tac-IPV entre los 58 pacientes con 1 o más episodios de RA celular y los 28 pacientes sin rechazo (51,7% frente a 46,4%; $p=0,82$).
Baker et al., 2019 ²⁹⁹	OBS retrospectivo. Unicéntrico	Adultos	67	Todos (Intrahospitales & Ambulatorios)	Niveles diarios durante hospitalización, tras el alta 2 veces/semana	No	Día 0 a día 30 post-Tx	TTR	No indicado	Mediana TTR: • Grupo con RA: 34,1% (RIC: 23,2-42,2) • Grupo sin RA: 36,2% (RIC: 19,9-51,2)	Se dividió en 2 grupos: *con RA *sin evidencia de RA	RA	<ul style="list-style-type: none"> No se objetivó asociación entre la variabilidad de Tac y el riesgo de RA Para los grupos de RA frente a los de ausencia de RA, la mediana de tiempo hasta alcanzar niveles terapéuticos de Tac fue de 9,5 (RIC: 8-12,3) días frente a 9,0 (RIC: 7-13) días ($p=0,623$). La mediana de tiempo en rango terapéutico de tacrolimus fue de 34,1% (RIC: 23,2-42,2) frente a 36,2% (RIC: 19,9-51,2), respectivamente ($p=0,512$).
Adie et al., 2021 ³⁰⁰	OBS retrospectivo. Unicéntrico	Adultos	137	Todos (Intrahospitales & Ambulatorios)	No indicado	No	0-6 meses post-Tx (desde día 1 hasta día 180 post-Tx)	TTR	Mediana de Tac-IPV	Mediana TTR: 58% Media TTR: * Grupo de baja Tac-IPV: 43±11% * Grupo de alta Tac-IPV: 72±9%	En función de la mediana de TTR, división en 2 grupos: alta y baja Tac-IPV	RA	<ul style="list-style-type: none"> Un alto TTR se asoció con un riesgo significativamente menor de rechazo (HR=0,63; IC al 95%: 0,41-0,98; $p=0,04$). Un análisis post hoc reveló asociaciones entre rechazo y TTR cuando se crearon grupos de TTR alta y baja a diferentes niveles. Una TTR <30% se asoció con un riesgo de rechazo 7 veces mayor (HR=7,56; IC al 95%: 1,76-37,6; $p<0,01$) y TTR >75% se asoció con un riesgo de rechazo 77% menor (HR=0,23; IC al 95%: 0,08-0,627; $p<0,01$).

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **Ac:** anticuerpos; **C_0 _{Tac}:** concentración predosis o valle de tacrolimus; **Crea:** creatinina; **CV:** coeficiente de variación; **DE:** desviación estándar; **DMA:** desviación media absoluta; **ICN:** inhibidores de calcineurina; **IPV:** variabilidad intrapaciente (del inglés, *intra-patient variability*); **OBS:** Estudio observacional; **RA:** rechazo agudo; **retrosp.:** retrospectivo; **RIC:** rango intercuartílico; **spv:** supervivencia; **Tac:** tacrolimus; **Tac-IPV:** variabilidad intrapaciente de tacrolimus; **tto:** tratamiento; **TTR:** tiempo en rango terapéutico de Tac (del inglés, *time-in-therapeutic Tac range*); **TWCV:** CV ponderado en el tiempo (del inglés, *time-weighted coefficient of variability*); **Tx:** trasplante

Tabla 12. Estudios que evalúan la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en receptores de diferentes tipos de trasplante.

Referencia	Tipo Tx	Diseño del estudio	Edad	Tamaño muestral	Niveles Tac incluidos	Nº determinaciones de Tac empleadas	¿Ajuste IND?	Periodo post-Tx evaluado	Método cuantificación Tac-IPV	Puntos de corte	Resultado de la variabilidad calculada	Grupos de estudio	Eventos/condiciones evaluadas	Hallazgos
Pollock-Barziv <i>et al.</i> , 2010 ³⁰¹	Cardíaco (n=28) Renal (n=70) Hepático (n=30) Pulmonar (n=15) Renal y hepático (n=1)	OBS retrospectivo. Unicéntrico	Pediátrico	144	Todos (Intrahospitalarios & Ambulatorios)	Mediana en el grupo con RA: 12 niveles Mediana en grupo sin RA: 7 niveles	No indicado	3-6 meses anteriores al rechazo o últimos 6 meses de seguimiento	DE	DE>2	No indicado	En función de la DE, división en 2 grupos: alta y baja Tac-IPV	RA; spv del injerto; spv del receptor	<ul style="list-style-type: none"> Para todos los tipos de órgano, el aumento de la DE fue un factor de riesgo independiente de RA tardío (OR=1,6; IC al 95%: 1,1-2,1; $p=0,02$) Cada aumento de 1 punto por encima de una DE>2 a partir del mes 6 post-Tx se asoció con un aumento de 1,58 en el riesgo de pérdida del injerto ($p=0,003$) La spv del injerto (condicionada a la spv a 1 año) fue significativamente mayor en los pacientes con un valor de DE<2 en el período >6 meses post-Tx: 98% a los 3 y 5 años, frente a 88% a los 3 años y 70% a los 5 años, en pacientes con DE>2 ($p=0,003$)
Davis <i>et al.</i> , 2018 ²⁴⁵	Renal (o renal-pancreático)	OBS retrospectivo. Unicéntrico	Adultos	538	Todos (Intrahospitalarios & Ambulatorios)	Mediana a los 6 meses: 14 (RIC: 11-19) niveles Mediana a los 12 meses: 19 (RIC: 14-26) niveles	No	0-12 meses post-Tx	TTR	TTR <60% o <75% elegidos en base a estudios previos para definir alto riesgo	Media de las CO _{Tac} (ng/mL): 7,1	Se dividió en 2 grupos: * con desarrollo de dnDSA * sin desarrollo de dnDSA	RA; desarrollo de dnDSA; pérdida del injerto	<ul style="list-style-type: none"> Un TTR <60% se asoció con RA a los 12 meses (HR=4,18; IC al 95%: 2,31-7,58; $p<0,001$) Un TTR <60% se asoció con dnDSA a los 12 meses (OR=2,05; IC al 95%: 1,28-3,30; $p=0,003$) Un TTR <60% se asoció con pérdida del injerto censurada por muerte a los 5 años (HR=3,12; IC al 95%: 1,53-6,37; $p=0,002$)
Seibert <i>et al.</i> , 2018 ³⁰²	Renal Renal+Pancreático	OBS prospectivo Multicéntrico ⁸ ANOTACIÓN n° ⁸	Adultos	1472	Todos (Intrahospitalarios & Ambulatorios)	≥5 niveles (media 17,7)	No	0-6 meses post-Tx	CV	Cuartiles IPV Mayor cuartil como punto de corte	No indicado	Mayor cuartil (CV>49% afroamericanos; <38% en europeo-americanos) vs los otros cuartiles todos juntos	Rechazo confirmado por biopsia; fracaso del injerto	<ul style="list-style-type: none"> No se encontró asociación entre Tac-IPV y RA en ninguna de las cohortes, posiblemente debido a que el estudio se centraba en niveles CO_{Tac} en la etapa post-Tx inmediata cuando persisten los efectos inmunosupresores del tto de inducción La alta variabilidad de la dosis de Tac en el período post-Tx temprano se asoció a un mayor riesgo de RA Un mayor CV de las dosis en afroamericanos se asoció con desarrollo de fracaso del injerto ($p=0,022$) Una mayor Tac-IPV en afroamericanos se asoció con desarrollo de fracaso del injerto ($p<0,001$) Un mayor Tac-IPV en europeo-americanos se asoció con desarrollo de fracaso del injerto ($p=0,024$)
Leino <i>et al.</i> , 2019 ²³¹	Renal (n=25); Hepático (n=25)	Estudio análisis secundario de datos generados durante ensayo clínico NCT-01889758	Adultos	50	Ambulatorios	Técnica de DBS (<i>dried blood spot</i>) diaria y venopunción semanal	No	periodo de 6 semanas; ≥ mes 6 post-Tx	CV	Se definió alta Tac-IPV como CV≥ 30%	Mediana: 15,2% (grupo de alta adherencia al tto, independientemente del tipo de Tx) • Tx renal, mediana de CV: 16,8% (RIC: 12,3-23,8) • Tx hepático, mediana de CV: 14,4% (RIC: 11,0-18,9)	2 grupos en función de alta o baja adherencia al tto	Adherencia al tto	<ul style="list-style-type: none"> El análisis multivariante no identificó ninguna característica demográfica asociada a un CV>30% No hubo diferencias en CV según el tipo de Tx o la formulación de tacrolimus En una población altamente adherente, Tac no mostró una alta Tac-IPV
Davis <i>et al.</i> , 2020 ³⁰³	Renal (o renal-pancreático) [**estudio adicional al de 2018]	OBS retrospectivo. Unicéntrico	Adultos	538	Todos (Intrahospitalarios & Ambulatorios)	Mediana: 19 (RIC: 14-26)	No	0-12 meses post-Tx	CV y TTR	Curva ROC Se definió baja Tac-	No indicado	Se dividió en grupos: *Alta Tac-IPV (CV>44,2% cuartil mayor) vs Baja Tac-IPV (CV<44,2%) * Bajo tiempo en	RA; desarrollo de dnDSA; pérdida del injerto	<ul style="list-style-type: none"> Un CV>44,2% y TTR<40% (alta Tac-IPV y bajo tiempo en rango terapéutico) se asoció con un riesgo elevado de dnDSA (OR=4,93; IC al 95%: 2,02-12,06; $p<0,001$) en comparación con un CV>44,2% y TTR>40% (alta Tac-IPV y tiempo óptimo en rango terapéutico) Un CV>44,2% y TTR <40% (alta Tac-IPV y bajo tiempo en rango terapéutico) presentaron un riesgo elevado de pérdida del injerto censurada por muerte a los 5 años (HR=4,00; IC al 95%: 1,31-12,24, $p=0,015$) en comparación con un CV>44,2% y TTR>40% (alta Tac-IPV y tiempo óptimo en rango terapéutico)

⁸ ANOTACIÓN – DeKAF Genomics study (NCT00270712)

Referencia	Tipo Tx	Diseño del estudio	Edad	Tamaño muestral	Niveles Tac incluidos	Nº determinaciones de Tac empleadas	¿Ajuste IND?	Periodo post-Tx evaluado	Método cuantificación Tac-IPV	Puntos de corte	Resultado de la variabilidad calculada	Grupos de estudio	Eventos/condiciones evaluadas	Hallazgos
											IPV como TTR<40%			• Un CV>44,2% y TTR>40% (alta Tac-IPV y tiempo óptimo en rango terapéutico) se asoció a un riesgo similar al de un CV<44,2% (menor Tac-IPV) para desarrollo de dnDSA y pérdida del injerto censurada por muerte a los 5 años • Un TTR<40% frente a >40% se asoció a un riesgo más de 3 veces superior de desarrollar dnDSA (OR=3,41; IC al 95%: 2,12 - 5,48; p<0,001) y RA a los 12 meses post-Tx (HR=3,10; IC al 95%: 1,74 - 5,54; p<0,001) y un riesgo casi 3 veces superior de pérdida del injerto censurada por muerte a los 5 años (HR=2,96; IC al 95%: 1,46 - 5,99; p=0,003).

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **Ac:** anticuerpos; **CO_{TAC}:** concentración predosis o valle de tacrolimus; **Crea:** creatinina; **CV:** coeficiente de variación; **DE:** desviación estándar; **DMA:** desviación media absoluta; **ICN:** inhibidores de calcineurina; **IPV:** variabilidad intrapaciente (del inglés, *intra-patient variability*); **OBS:** Estudio observacional; **RA:** rechazo agudo; **retrosp.:** retrospectivo; **RIC:** rango intercuartílico; **spv:** supervivencia; **Tac:** tacrolimus; **Tac-IPV:** variabilidad intrapaciente de tacrolimus; **tto:** tratamiento; **TTR:** tiempo en rango terapéutico de Tac (del inglés, *time-in-therapeutic Tac range*); **TWCV:** CV ponderado en el tiempo (del inglés, *time-weighted coefficient of variability*); **Tx:** trasplante; **vs:** versus

Tabla 13. Estudios que evalúan la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en receptores de TP.

Referencia	Diseño del estudio	Edad	Tamaño muestral	Niveles Tac incluidos	Nº determinaciones de Tac empleadas	¿Ajuste IND?	Periodo post-Tx evaluado	Método cuantificación Tac-IPV	Puntos de corte	Resultado de la variabilidad calculada	Grupos de estudio	Eventos/condiciones evaluadas	Hallazgos
Gallagher <i>et al.</i> , 2015 ³⁰⁴	OBS retrospect. Unicéntrico	Adultos	110	Todos (Intrahospitarios & Ambulatorios)	Mediana de niveles por periodo: 0-6 meses post-TP: 15 (RIC: 8-24) 6-12 meses post-Tx: 11 (RIC: 7-17) 12-24 meses post-Tx: 13 (RIC: 7-20)	No indicado	Períodos post-TP: 0-6 meses, 6-12 meses y 12-24 meses **a efectos del análisis se combinaron los períodos 6-12 y 12-24 como un único grupo	DE	No indicado	Mediana de la DE: *meses 0-6 post-TP: 4,01 *meses 6-12 post-TP: 2,84 *meses 12-24 post-TP: 2,85	Se dividió en 2 grupos: *Pacientes con DCI *Pacientes sin DCI	DCI; spv del receptor	• Un nivel medio elevado de Tac entre los meses 6-12 meses post-TP redujo de forma independiente el riesgo de DCI (HR:0,74; IC al 95%: 0,63-0,86; $p<0,001$) • Un nivel medio elevado de Tac entre los meses 6-12 post-TP no redujo el riesgo de muerte (HR: 0,96; IC al 95%, 0,83-1,12; $p=0,65$) • Una elevada DE entre los meses 6-12 post-TP aumentó de forma independiente el riesgo de DCI (HR: 1,46; IC al 95%: 1,23-1,73; $p<0,001$) • Una elevada DE entre los meses 6-12 post-TP aumentó de forma independiente el riesgo de muerte (HR:1,27; IC al 95%: 1,08-1,51; $p=0,005$)
Diannelidou-Stamelou <i>et al.</i> , 2017 ³⁰⁵ <i>ANOTACIÓN neg</i>	OBS retrospect. Unicéntrico	Adultos	156	No indicado	se determinaron niveles de Tac mensualmente	No indicado	0-12 meses post-TP	CV	Mediana de Tac-IPV Se definió alta Tac-IPV como CV>27,7%	Mediana: 27,7%	Se dividió en 2 grupos: * Baja Tac-IPV * Alta Tac-IPV	RA; DCI; desarrollo de dnDSA; deterioro función renal; spv del receptor	• Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia del objetivo compuesto entre los grupos de alta Tac-IPV y baja Tac-IPV ($p=0,008$). • No se observaron diferencias estadísticamente significativas para los resultados individuales. • El grupo de alta Tac-IPV pasó significativamente menos tiempo dentro del intervalo terapéutico ($p=0,001$) y más tiempo por debajo del intervalo terapéutico ($p=0,015$) en comparación con el grupo de baja Tac-IPV.
Ensor <i>et al.</i> , 2018 ²⁴⁴	OBS transversal. Unicéntrico	Adultos	292	No indicado	Mediana: niveles. 60-75	No	0-12 meses post-TP	TTR	Se definió baja Tac-IPV como TTR<30%	Mediana: 20,7%	Se dividió en 2 grupos: *Baja Tac-IPV *Alta Tac-IPV	RA; DCI; desarrollo de infecciones pulmonares; spv del receptor	• El aumento del TTR en un 10% se asoció con una probabilidad significativamente menor de RA de alto grado a 1 año en el análisis univariante (OR=0,46; IC al 95%: 0,40-0,54; $p<0,001$) y multivariante (OR=0,64; IC al 95%: 0,47-0,86; $p=0,003$), controlando la edad y el agente de inducción. • El aumento del TTR en un 10% se asoció con menor DCI a 1 año ($p<0,001$). • El aumento del TTR en un 10% se asoció con tasas más bajas de mortalidad a 1 año ($p<0,001$). • El aumento del TTR se asoció con una mayor probabilidad de infección pulmonar en el primer año en el análisis univariante (OR=1,13; IC al 95%: 1,05-1,23). Tras controlar la edad y el agente de inducción, esta asociación se invirtió y el aumento del TTR se asoció con una menor probabilidad de infección (OR=0,81; IC al 95%: 0,67-0,97). Esto también indica que la edad y el agente de inducción fueron factores de confusión importantes para la infección.
Kao <i>et al.</i> , 2020 ³⁰⁶	OBS retrospect. Unicéntrico	Adultos	157	No indicado	No indicado	No	0-6 meses post-TP	TTR	No indicado	No indicado	Se dividió en 2 grupos: *con RA ≥ grado A1 *sin RA (A0)	RA confirmado por biopsia	• Los pacientes con RA de grado ≥A2 tuvieron un tiempo más corto hasta alcanzar niveles terapéuticos que los pacientes con RA de grado A0 o A1 ($p=0,008$). • El TTR no fue diferente en los pacientes con RA de grado de grado ≥A2 en comparación con los de grado ≤A1 ($71,2 \pm 13,6$ frente a $68,0 \pm 15,3$).
Evans <i>et al.</i> , 2022 ³⁰⁷	OBS retrospect. Unicéntrico	Adultos	229	Todos (Intrahospitarios & Ambulatorios)	≥2 niveles	No	0-12 meses post-TP	CV	Mediana de Tac-IPV (dentro de cada uno de los 3 períodos de estudio)	Mediana: *meses 0 a 3: CV=40% *meses 3 a 6: CV=30% *meses 6 a 12: CV=30%	Mediana de CV de cada periodo post-TP para dividir en 2 categorías: *Alta Tac-IPV (CV mayor o igual a la mediana de CV en ese periodo de tiempo) *Baja Tac-IPV (CV menor a la mediana de CV en ese periodo de tiempo)	RA; DCI; rechazo mediado por anticuerpos	• La alta Tac-IPV no se asoció con un aumento de la gravedad del RA a los 12 meses. • Los pacientes con alta Tac-IPV de 0 a 3, de 3 a 6 y de 6 a 12 meses obtuvieron 0,18 (IC del 95%: -0,3 a 0,66; $p=0,46$), 0,14 (IC del 95%: -0,32 a 0,6; $p=0,55$) y 0,12 (IC del 95%: -0,34 a 0,58; $p=0,62$) puntos más en la TRS (puntuación total de RA confirmado por biopsia) a los 12 meses, respectivamente; sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. • Las incidencias de DCI pulmonar y de rechazo mediado por anticuerpos fueron numéricamente mayores en el grupo de alta Tac-IPV a lo largo de ciertos períodos; sin embargo, esto no fue constante a lo largo de todos los períodos del estudio y no se evaluó la significación estadística.

^a**ANOTACIÓN** – La referencia de Diannelidou-Stamelou *et al.* corresponde a un abstract, pero debido a las escasas referencias disponibles en el área de TP, en comparación con otras modalidades de trasplante de órgano sólido, se ha incluido.

Referencia	Diseño del estudio	Edad	Tama-nó mues-tral	Niveles Tac incluidos	Nº determinaciones de Tac empleadas	¿Ajuste IND?	Periodo post-Tx evaluado	Método cuantificación Tac-IPV	Puntos de corte	Resultado de la variabilidad calculada	Grupos de estudio	Eventos/condiciones evaluadas	Hallazgos
Katada <i>et al.</i> , 2022 ³⁰⁸	OBS retrospectivo. Unicéntrico	Adultos	90	Todos (Intrahospitarios & Ambulatorios)	No indicado	No indicado	0-3 meses post-TP	TTR	Curva ROC TTR de tacrolimus se estimó en 55.0% (área bajo la curva = 0.836, IC 95% = 0.724-0.947, $P = 0.0237$)	Media: *Grupo con RA temprano: TTR=35,7±22,4 *Grupo sin RA temprano: TTR=31,5±19,9	Se dividió en 2 grupos: *Grupo con RA temprano *Grupo sin RA temprano	RA	• En este estudio, se definió "RA temprano" como cualquier RA en las 2 semanas posteriores al TP (n=22) y "RA tardío" como cualquier RA después de 1 mes del TP (n=4). • No hubo diferencias en el TTR de tacrolimus entre el grupo de RA temprano y el grupo de RA tardío (35,7 ± 22,4 vs a 31,5 ± 19,9%, $p=0,416$).
Du <i>et al.</i> , 2024 ³⁰⁹	OBS retrospectivo. Unicéntrico	Adultos	228	Todos (Intrahospitarios & Ambulatorios)	≥3 niveles	No indicado	0-24 meses post-TP	CV	CV >30%	No indicado	Se dividió en función de la etapa de seguimiento: *0-3 meses post-TP *3-12 meses post-TP *12-24 meses post-TP	DCI; spv del injerto; spv del receptor; desarrollo de dnDSA	• La incidencia global de DCI fue del 17,4%, con una mediana de tiempo de 1000 días (RIC: 589-1548 días). • La exposición a TAC no se asoció a DCI • No se observó ninguna correlación entre la TAC-IPV durante los 0-3 meses y desarrollo de dnDSA, DCI ni mortalidad • Un CV ≥30% durante los 3-12 meses post-TP se asoció a un mayor riesgo de mortalidad • El análisis de Kaplan-Meier mostró una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de spv entre los grupos de CO alto y CO bajo ($p=0,001$), así como entre los grupos de alta Tac-IPV y baja Tac-IPV ($p<0,001$). Según el modelo de riesgos proporcionales de Cox, una CO baja (HR=2,531; IC al 95%: 1,368-4,685; $p=0,003$) y una elevada Tac-IPV (HR=2,543; IC al 95%: 1,336-4,839; $p=0,004$) se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad • Los pacientes del grupo CO alto/Tac-IPV bajo mostraron una incidencia estadísticamente significativa inferior de dnDSA (log-rank $p=0,006$) y una tasa de spv superior en comparación con el grupo CO bajo/Tac-IPV alto (log-rank $p<0,001$).
Walters <i>et al.</i> , 2024 ³¹⁰	OBS retrospectivo. Unicéntrico	Adultos	351	Todos (Intrahospitarios & Ambulatorios)	media de niveles en el periodo de estudio: 14,46±7,08	No indicado	6-12 meses post-TP	CV	No indicado	Media del CV: 33% (±16) Media de las CO _{TAC} (μg/L): 9,36±1,78	Se dividió en 2 grupos: *Pacientes con DCI *Pacientes sin DCI	DCI; spv del receptor	• El CV de Tac entre los meses 6-12 post-TP se asoció de forma independiente tanto con el desarrollo de DCI (HR=19,99; IC al 95%: 7,55-52,91; $p<0,001$) como con la muerte (HR=14,57; IC al 95%: 6,08-34,90; $p<0,001$). • No se observó una asociación entre el valor medio de CO _{TAC} entre los 6-12 meses post-TP y un mayor riesgo de DCI (HR=0,94; IC al 95%: 0,84-1,06; $p=0,34$) ni de muerte (HR=0,91; IC al 95%: 0,82-1,01; $p=0,07$). • El análisis multivariante mostró que niveles erráticos de tacrolimus se asociaban con el uso de antifúngicos ($\beta=0,10$; IC al 95%: 0,54-1,51; $p<0,001$) y una edad más joven ($\beta=0,0015$; IC al 95%: (-0,17) (-0,03); $p=0,005$ por 5 años).

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **Ac:** anticuerpos; **CO_{TAC}:** concentración predosis o valle de tacrolimus; **Crea:** creatinina; **CV:** coeficiente de variación; **DE:** desviación estándar; **DMA:** desviación media absoluta; **ICN:** inhibidores de calcineurina; **IPV:** variabilidad intrapaciente (del inglés, *intra-patient variability*); **OBS:** Estudio observacional; **RA:** rechazo agudo; **retrosp.:** retrospectivo; **RIC:** rango intercuartílico; **spv:** supervivencia; **Tac:** tacrolimus; **Tac-IPV:** variabilidad intrapaciente de tacrolimus; **tto:** tratamiento; **TP:** trasplante pulmonar; **TTR:** tiempo en rango terapéutico de Tac (del inglés, *time-in-therapeutic Tac range*); **TWCV:** CV ponderado en el tiempo (del inglés, *time-weighted coefficient of variability*); **Tx:** trasplante; **vs:** versus

Tras el análisis de estos trabajos publicados una primera impresión global es que no hay uniformidad en el manejo metodológico de este problema: ni en la forma de cuantificar la variabilidad, ni en los puntos de corte para considerar el grado de variabilidad ni en los eventos clínicos analizados (de eficacia o de toxicidad). Las diferencias no sólo son evidentes entre los distintos tipos de trasplante, sino incluso dentro del mismo tipo de trasplante.

Los resultados también resultan dispares: desde estudios que encuentran diferencias significativas en parámetros clínicos de evolución del trasplante o de toxicidad, a otros en los que no se observa ningún tipo de influencia de la variabilidad de las concentraciones de tacrolimus.

1.6.4.1. Estudios sobre variabilidad intrapaciente de tacrolimus en receptores de un TP

En comparación con otras modalidades de trasplante, en el área de trasplante de órganos torácicos hay pocos datos disponibles sobre la relevancia clínica de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus. De estos trabajos se deduce que la alta variabilidad intrapaciente en la exposición a tacrolimus, determinada mediante sus concentraciones en sangre, podría afectar a la evolución en los órganos torácicos transplantados (corazón ^{297, 300} y pulmón ^{244, 304}, a pesar del empleo de potentes regímenes inmunosupresores.

En el ámbito del TP, Gallagher *et al.* ³⁰⁴ realizaron un estudio retrospectivo para evaluar la relación entre la DE de las concentraciones individuales del nivel valle de tacrolimus y la aparición de rechazo agudo, DCI y mortalidad de los receptores. Se incluyó a un total de 110 pacientes en tratamiento con tacrolimus durante al menos el primer año postrasplante, a los que se siguió durante una mediana de 60 meses. Los cálculos fueron realizados durante 3 períodos distintos: 0-6 meses, 6-12 meses y 12-24 meses post-TP. En su estudio no se encontró asociación entre los valores de DE de tacrolimus y la aparición de rechazo agudo. Con relación a las otras variables de interés que evaluó el estudio, se observó que las variaciones en la DE durante los meses 0-6 no se asociaron con aumento del riesgo de DCI ni muerte. Sin embargo,

para el periodo comprendido entre los 6-12 meses postrasplante se objetivó que una DE alta de la C0 de tacrolimus aumentaba de manera independiente el riesgo de DCI pulmonar (HR=1,46; IC al 95%: 1,23-1,73; $p<0,001$) y de muerte (HR=1,27; IC al 95%: 1,08-1,51; $p=0,005$) a los 24 meses. Así, por cada aumento de 1 unidad en la DE de tacrolimus, el riesgo de DCI y de muerte aumentaba en un 46% y un 27%, respectivamente.

En relación con estos resultados, es importante señalar que los autores repitieron el análisis excluyendo los valores correspondientes a hospitalizaciones y la DE en los meses 6-12 post-TP se mantuvo como un factor predictivo independiente del tiempo hasta el diagnóstico de DCI (HR=1,57; IC al 95%: 1,29-1,93; $p<0,001$) y muerte (HR=1,36; IC al 95%: 1,09-1,70; $p=0,006$).

En la búsqueda bibliográfica realizada, se identificaron 4 publicaciones en las cuales se evaluaba la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en TP mediante el cálculo del CV. De ellas, la de Diannelidou-Stamelou *et al.* corresponde a un *abstract*, por lo que se consideró que la información que se pudo obtener de ella es de menor consistencia que la de las otras publicaciones, aunque se ha incluido en la Tabla 13 un resumen de su contenido, dada la menor disponibilidad de referencias bibliográficas sobre variabilidad intrapaciente de tacrolimus en TP.

Las otras publicaciones en las que se utilizó el CV muestran resultados bastante diferentes:

Una de ellas corresponde a Evans *et al.*, que realizaron un estudio observacional retrospectivo unicéntrico en 229 receptores adultos de TP. En su estudio se tomó como referencia el valor de la mediana del CV como punto de corte para dividir a los pacientes en 2 grupos: alta y baja variabilidad intrapaciente tacrolimus. Además, se establecieron 3 períodos diferentes de tiempo a estudio: meses 0-3, meses 3-6 y meses 6-12 post-TP. En los resultados, por un lado se observó que una elevada variabilidad no se asociaba a una mayor gravedad de rechazo agudo a los 12 meses. Por otro lado, aunque las incidencias de DCI y de rechazo mediado por anticuerpos fueron mayores en el grupo de alta variabilidad en determinados períodos de tiempo, estos efectos no fueron consistentes en todos los períodos estudiados, por lo que los autores no evaluaron su significación estadística ³⁰⁷.

Otra publicación que emplea el CV es la de Du *et al.*, donde se incluyeron 228 adultos receptores de TP en un estudio observacional retrospectivo. En este estudio se estableció como punto de corte un CV>30% para dividir a los pacientes en 2 categorías y también se establecieron 3 períodos de tiempo a estudio: meses 0-3, meses 3-12 y meses 12-24 post-TP. Sus resultados no mostraron correlación entre la variabilidad intrapaciente de tacrolimus durante los meses 0-3 post-TP y el desarrollo de dnDSA, la aparición de DCI, ni con la mortalidad. Sin embargo, sí se objetivó que tener un CV≥30% durante los meses 3-12 post-TP se asociaba con un mayor riesgo de mortalidad. El análisis de Kaplan-Meier mostró diferencias en las tasas de supervivencia entre los grupos de alta y baja variabilidad intrapaciente de tacrolimus ($p<0,001$) ³⁰⁹.

Y, la otra publicación que usa el CV corresponde a Walters *et al.*, que realizaron un estudio observacional retrospectivo donde incluyeron a 351 pacientes. En sus resultados observaron que el CV entre los meses 6-12 post-TP se asociaba, de forma independiente, tanto con la DCI (HR=19,99; IC 95%: 7,55-52,91; $p<0,001$) como con la mortalidad (HR=14,57; IC 95%: 6,08-34,90; $p<0,001$) ³¹⁰.

Cabe señalar que estos tres últimos estudios comentados que utilizaron el CV emplearon, para el cálculo de dicha medida, la totalidad de mediciones de tacrolimus disponibles de cada paciente. Es decir, en todos ellos se incluyeron valores correspondientes a ingresos hospitalarios y valores de seguimiento ambulatorio.

En cuanto a los estudios que utilizaron el tiempo en el intervalo terapéutico (TTR, del inglés *Time-in Therapeutic Range*) de tacrolimus según el método Rosendaal ³¹¹ como medida para cuantificar la variabilidad intrapaciente de tacrolimus, se identificaron 3, que se describen a continuación.

Ensor *et al.* realizaron un estudio observacional retrospectivo unicéntrico en 292 receptores adultos de TP que habían recibido tacrolimus como tratamiento inmunosupresor de mantenimiento al menos durante el primer año postrasplante. Se definió una baja variabilidad como un TTR<30%. El periodo de tiempo evaluado incluyó los meses 0- 12 post-TP. En el análisis

multivariante se concluyó que un aumento en el TTR del 10% se asociaba con una probabilidad significativamente menor de experimentar rechazo agudo pasado 1 año, tanto de rechazo agudo de cualquier grado, para el que se observó una reducción del riesgo de 19% (OR=0,81; IC al 95%: 0,66-0,99, $p=0,045$), como de rechazo agudo clasificado como de “alto grado”, para el que se reportó una disminución del riesgo de 36% (OR=0,64; IC al 95%: 0,47-0,86, $p=0,003$). Además, un aumento en el TTR del 10% reducía el riesgo de desarrollar DCI en un 40% ($p<0,001$) y el de mortalidad en un 52% ($p<0,001$) ²⁴⁴.

Otro estudio que utilizó el TTR fue el estudio observacional retrospectivo de Kao *et al.* En este estudio, no se observaron diferencias en relación al TTR entre los pacientes con RA de grado $\geq A2$ y aquellos con RA de grado $\leq A1$ ($71,2 \pm 13,6$ versus $68,0 \pm 15,3\%$) ³⁰⁶.

Por último, dentro de las publicaciones identificadas en las que se empleó el TTR como medida de cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus, se encuentra también la de Katada *et al.* Estos autores llevaron a cabo un estudio observacional retrospectivo unicéntrico en 90 pacientes adultos para evaluar la correlación entre el TTR y el diagnóstico de rechazo agudo temprano (definido como cualquier episodio de rechazo agudo en las 2 semanas posteriores al TP). En su estudio no se identificaron diferencias en el TTR de tacrolimus entre los pacientes diagnosticados de rechazo agudo temprano y aquellos con rechazo agudo tardío (definido como cualquier rechazo agudo de aparición después de 1 mes del TP): $35,7 \pm 22,4$ versus $31,5 \pm 19,9\%$ ($p=0,416$) ³⁰⁸.

1.6.4.2. Revisiones publicadas sobre la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en el ámbito de trasplante en general

Además de los estudios realizados en diferentes modalidades de trasplante, existen también publicaciones que realizan revisiones sobre el tema.

Schumacher *et al.*³¹² realizaron una revisión sistemática de la literatura hasta septiembre de 2020 en la cual incluyeron un total de 44 publicaciones que abarcaban estudios realizados en diferentes tipos de trasplante de órgano sólido (incluyendo TP), en diferentes edades (población adulta y pediátrica) y que empleaban diferentes formas de medición de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus (desviación estándar, coeficiente de variación y tiempo dentro del intervalo terapéutico). Los autores señalaron que, aunque los datos de los estudios revisados mostraban una asociación entre una elevada variabilidad intrapaciente de tacrolimus y una peor evolución en los receptores de un trasplante, los resultados no eran consistentes en todos los tipos de aloinjerto ni en todos los rangos de edad.

En base a la información disponible en la literatura científica hasta esa fecha, los autores realizaron una serie de recomendaciones para la evaluación desde un punto de vista clínico de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus. En primer lugar, el CV es la medida de cuantificación que ofrece una mejor garantía en cuanto a su uso, por su capacidad de estandarización^{247, 313}.

Sin embargo, establecer un punto de corte adecuado es complejo debido, no solo a las diferentes características de cada tipo de trasplante, sino a las diferencias entre los centros y sus protocolos de inmunosupresión. En segundo lugar, el periodo de tiempo evaluado es importante: la etapa del postrasplante inmediato hasta los 3-6 meses no debe incluirse en la valoración de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus por su capacidad para afectar a dicha cuantificación debido a las fluctuaciones debidas a la elevada variabilidad clínica y a las frecuentes modificaciones en el tratamiento que caracterizan a esa etapa; además, de manera parecida, la utilidad clínica de la variabilidad intrapaciente pasados los primeros 12-24 meses tampoco se encuentra bien definida. Por último, aunque no se ha establecido cuál es la cifra

adecuada de niveles en sangre que deben ser valorados para garantizar una adecuada valoración de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus, la recomendación más extendida es que se disponga de una cifra mínima de 3 niveles por paciente y que estos se correspondan con momentos de estabilidad clínica.

Justificación

2. Justificación

- La realización de un TP supone una opción de tratamiento para ciertos pacientes con enfermedades respiratorias avanzadas. Además de este gran beneficio, hay que tener en cuenta también su alto impacto sobre la supervivencia de los receptores.
- Tras la realización de un TP, todo receptor debe seguir un tratamiento inmunosupresor de por vida que ayude a disminuir el riesgo de rechazo del injerto pulmonar. Aunque no se ha definido cuál es el mejor esquema de inmunosupresión en receptores de TP, en la actualidad el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento en el post-TP se basa en una triple terapia que incluye un fármaco inhibidor de calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), un antagonista de la síntesis de purinas (micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico) y un corticosteroide. El empleo de estos fármacos inmunosupresores ayuda a prevenir la aparición de rechazo tras la realización del TP, pero debe tenerse en cuenta que, al igual que cualquier fármaco, estos no se encuentran exentos de toxicidades.
- Dentro de los fármacos inhibidores de calcineurina, actualmente es más frecuente el empleo de tacrolimus, dado que ha demostrado que se asocia a una menor incidencia de rechazo agudo y una mejoría en los resultados a largo plazo, incluido un menor riesgo de DCI y una mayor supervivencia del injerto pulmonar y del receptor.
- Tacrolimus es un fármaco que se caracteriza por presentar una gran variabilidad farmacocinética (intra- e interindividual) y cuenta con una buena relación entre sus concentraciones en sangre y sus efectos.
- La monitorización terapéutica de las concentraciones en sangre de tacrolimus está justificada debido a que presenta un estrecho margen terapéutico. Así, la monitorización actúa como una herramienta que ayuda a conseguir un adecuado efecto inmunosupresor minimizando sus toxicidades.

- En los últimos años se ha demostrado que la variabilidad intrapaciente (IPV, del inglés *Intra-Patient Variability*) en las concentraciones valle de tacrolimus es un biomarcador que puede resultar útil en el estudio de la evolución de diferentes tipos de trasplante de órgano sólido. Una alta variabilidad intrapaciente en las concentraciones valle de tacrolimus se ha relacionado con resultados de mal pronóstico sobre la evolución de diferentes tipos de aloinjerto, siendo especialmente abundantes los estudios realizados en pacientes receptores de un trasplante renal ³¹⁴.
- En el ámbito del TP es escaso el número de estudios disponibles que investiguen el efecto de la variabilidad intrapaciente en las concentraciones de tacrolimus sobre la evolución del injerto (rechazo agudo, disfunción crónica del injerto) y de los receptores (supervivencia), por lo que es un objetivo de investigación relevante desde un punto de vista clínico.

Hipótesis

3. Hipótesis

La hipótesis de este trabajo es que una elevada variabilidad intrapaciente en las concentraciones en sangre de tacrolimus contribuye a una mala evolución postrasplante (desarrollo de rechazo agudo, disfunción crónica del injerto, mortalidad) en los pacientes receptores de un TP.

Objetivos

4. Objetivos

OBJETIVOS PRINCIPALES:

1. Analizar la variabilidad intrapaciente en las concentraciones en sangre de tacrolimus en pacientes receptores de TP en nuestro centro (HUMV) y ver cómo ésta influye en la aparición de rechazo agudo, DCI y/o mortalidad.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Identificar los principales tipos de toxicidad detectados tras inicio de la terapia inmunosupresora y su relación con la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en la etapa post-TP.
2. Comparar la utilidad de diferentes medidas de cuantificar la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en la etapa post-TP.

Pacientes

y métodos

5. Pacientes y métodos

5.1. Diseño del estudio

Para la realización de esta investigación se llevó a cabo un estudio observacional postautorización retrospectivo en pacientes que habían recibido un TP (uni- o bipulmonar) en el HUMV en el periodo comprendido entre enero de 2015 y junio de 2020 para evaluar el efecto de la variabilidad intrapaciente en los niveles valle (CO) de tacrolimus sobre la evolución del injerto pulmonar.

5.2. Ámbito del estudio

El estudio se realizó en el HUMV de Santander, hospital de tercer nivel en la comunidad autónoma de Cantabria.

El centro cuenta con un programa de realización de TP y su Unidad de TP está acreditada como CSUR por el SNS. La monitorización terapéutica de tacrolimus en sangre es una actividad que se realiza de manera rutinaria en el servicio de Farmacología Clínica, desde donde se emiten informes clínicos con recomendaciones terapéuticas individualizadas.

5.3. Selección de pacientes del estudio

Personas receptoras de un TP (uni- o bipulmonar) en el HUMV en el periodo comprendido entre enero de 2015 y junio de 2020. Se definieron los siguientes criterios de elegibilidad:

- Cumplir todos los siguientes **criterios de inclusión**:
 - Edad mayor o igual de 18 años en el momento de realización de la técnica quirúrgica del TP.
 - Haber recibido un trasplante uni- o bipulmonar entre el 1 de enero de 2015 y el 30 de junio de 2020.
 - Pauta de tratamiento inmunosupresor post-TP que incluyese tacrolimus como fármaco inhibidor de calcineurina.
- No presentar ninguno de los siguientes **criterios de exclusión**:

- Pacientes que no tuviesen prescrito tratamiento inmunosupresor con tacrolimus.
- Que el paciente hubiese expresado previamente su negativa a participar en estudios de investigación.

Para realizar el cálculo de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus, se fijaron unos criterios específicos además de los anteriormente comentados, en línea con los empleados en las publicaciones existentes sobre el tema^{68, 247}:

- Cada paciente debía haber estado en tratamiento con tacrolimus como inhibidor de calcineurina durante todo el periodo de tiempo comprendido entre el mes 3 y el mes 12 post-TP.
- Se excluyeron aquellos pacientes con una supervivencia post-TP inferior a los 3 meses. Dado que se fijó la evaluación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en el periodo mes 3 a mes 12 post-TP, aquellos casos de exitus previo al mes 3 no disponían de determinaciones de tacrolimus que poder ser evaluadas.
- Se excluyeron los receptores que presentaban menos de 3 determinaciones de niveles de tacrolimus disponibles, puesto que esta es la cifra mínima considerada como recomendable para calcular la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en la bibliografía de referencia.

5.4. Pauta inmunosupresora empleada en el HUMV

El protocolo terapéutico actual empleado en el HUMV³¹⁵ contempla la utilización de diferentes tipos de fármacos inmunosupresores, entre los que se puede diferenciar:

- Fármaco inductor: basiliximab.
- Triple terapia inmunosupresora de mantenimiento:
 - Fármaco inhibidor de calcineurina: tacrolimus (como opción preferida) o ciclosporina.
 - Corticoides.
 - Antimetabolitos: ácido micofenólico en forma de micofenolato de mofetilo o de micofenolato sódico.
- Inmunomodulador: azitromicina.
- Inhibidores del m-TOR (everolimus en ocasiones).

La inducción con basiliximab fue incorporada al protocolo del HUMV el 01/04/2016. De manera previa a esa fecha, únicamente se administraba en casos muy concretos: receptores con edad mayor de 65 años, existencia de insuficiencia renal pretrasplante o hipertensión arterial pulmonar. La pauta incluye la administración de una primera dosis de 20 mg al menos 2 horas antes de realizar el desclampaje de la primera arteria pulmonar y, de una segunda dosis de 20 mg pasadas 96 horas de la inicial.

Dentro del esquema de inmunosupresión de mantenimiento, tacrolimus es el fármaco inhibidor de calcineurina de elección en el HUMV. De forma general en nuestro centro el tratamiento con tacrolimus se inicia en el día 1 post-TP con una pauta de 1 mg cada 12 horas.

En el caso de pacientes intubados o que precisen de sonda nasogástrica por otro motivo, se administra tacrolimus granulado para suspensión oral (Modigraf®) a dosis de 1 mg cada 12 horas por sonda; pero en pacientes que toleren vía oral, se administra preferentemente tacrolimus en cápsulas (Prograf®) a dosis de 1 mg cada 12 horas por vía oral.

En el caso de situaciones de inestabilidad hemodinámica o insuficiencia renal severa se contempla la posibilidad de demorar el inicio del tratamiento inmunosupresor con tacrolimus hasta las 72 post-TP.

Además del protocolo de tratamiento inmunosupresor, todos los receptores de TP siguen un protocolo específico de profilaxis infecciosa en el post-TP [los ANEXOS 1 y 2 recogen los protocolos empleados en el HUMV].

5.5. Protocolo de monitorización terapéutica de niveles en sangre de tacrolimus en el HUMV

En el HUMV la monitorización terapéutica de niveles de fármacos se realiza, interpreta e informa en el servicio de Farmacología Clínica, a petición del neumólogo responsable del paciente. La determinación de niveles sanguíneos de ICN en nuestro centro se realiza mediante inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes en una plataforma ARCHITECT i-1000® (Abbott Diagnostics®).

5.5.1. Periodicidad en la determinación de niveles para receptores de TP

En el HUMV está establecido que se soliciten los primeros niveles de tacrolimus una vez hayan transcurrido 48-72 horas desde el inicio del tratamiento ³¹⁵.

En función de los niveles en sangre que se detecten, los médicos del servicio de Farmacología Clínica realizan recomendaciones de dosificación de tacrolimus con el objetivo es ajustar la dosis del fármaco de manera paulatina para lograr alcanzar los niveles objetivo en torno al 7º-8º día post-TP.

Transcurrido este tiempo, los niveles de tacrolimus se monitorizan periódicamente en función del tiempo postrasplante y de la situación clínica del paciente.

En nuestro centro está establecido por protocolo que la monitorización de niveles en sangre de tacrolimus se realice cada 2 semanas durante los primeros 6 meses; de manera mensual en el

periodo de 6 a 12 meses; una vez cada 2 meses entre los 12 y los 24 meses y una vez cada 3 meses después de los 24 meses, así como siempre que se produzca un deterioro clínico o que el especialista en trasplante considere oportuna la realización de un control.

Además, siempre que se realice algún cambio de posología en cuanto a dosis y/o vía de administración (de oral a sublingual, de oral a intravenoso, etc.) o cambios en las formulaciones (de granulado a comprimido, de cada 12 horas a cada 24 horas o viceversa), es necesario mantener una estrecha monitorización de los niveles de tacrolimus hasta confirmar que se alcanzan niveles estables situados dentro del intervalo deseado para cada etapa postrasplante.

5.5.2. Procedimiento para la determinación de niveles de tacrolimus

La determinación de niveles de tacrolimus debe realizarse a partir de muestras que hayan sido extraídas mediante venopunción directa, no siendo válida su determinación tras extracción de catéteres venosos, salvo excepciones, dado que la toma de muestras a partir de dichos catéteres cuando estos son la vía empleada para la infusión del fármaco puede dar lugar a concentraciones de tacrolimus falsamente elevadas. Esto es debido a que tacrolimus puede adherirse a las paredes de los catéteres venosos centrales y de triple luz y a los tubos y sondas periféricas que contengan cloruro de polivinilo y poliuretano ^{316, 317}.

En el caso de pacientes con difícil acceso venoso, pueden determinarse de sangre capilar con recogida en *microtainer* o a través de un catéter venoso central si el paciente lo tiene disponible, siempre que no se haya infundido tacrolimus por dicho catéter ³¹⁸.

La matriz en la que se va a realizar la determinación es sangre total por lo que la muestra debe recogerse en un tubo o contenedor con etilen-diamino-tetra-acetato (EDTA) como anticoagulante [prospecto QMS® tacrolimus ³¹⁹].

5.5.3. Momento para extracción de niveles de tacrolimus

La determinación de niveles de tacrolimus generalmente se realiza en el valle, esto es, antes de la siguiente toma del fármaco (motivo por el que también se habla de determinación predosis), para todas las administraciones por vía enteral (oral o sonda nasogástrica) y por vía sublingual.

En el caso de la administración continua intravenosa la determinación de niveles de tacrolimus se puede realizar en cualquier momento dado que se asume que es un nivel estable en sangre al administrarse de forma continua por vía endovenosa.

Por otra parte, la situación ideal es que el nivel sea estable, es decir, se encuentre en la situación de equilibrio estacionario, que se produce cuando han transcurrido 5 veces la semivida de eliminación desde el inicio del tratamiento o desde un cambio de dosis.

Generalmente, en pacientes trasplantados se alcanza un nivel estable pasados 3-7 días, dependiendo de la influencia de otros fármacos u otros factores en su eliminación.

Hay excepciones en las que la situación clínica del paciente puede obligar a realizar una determinación de niveles, aunque se sospeche que el nivel no sea estable, pero debe tenerse en cuenta esta circunstancia para su correcta interpretación.

5.5.4. Intervalos de niveles óptimos para la monitorización terapéutica de tacrolimus en el HUMV

En función del momento del post-TP en el que se encuentren los receptores, se establecen los siguientes intervalos objetivo de niveles valle de tacrolimus ³¹⁵:

- 0-6 meses post-TP: 12-15 µg/L (aceptable 10-15 µg/L)
- 6-12 meses post-TP: 10-15 µg/L
- 12-24 meses post-TP: 8-10 µg/L
- > 24 meses post-TP: 5-8 µg/L

Estos intervalos actúan a modo de referencia, individualizándose siempre el objetivo a cada caso concreto, en función de la situación clínica de cada receptor y del tratamiento inmunosupresor concomitante.

5.6. Recogida de datos

Tras la aprobación del estudio por parte del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) de Cantabria, los datos de los pacientes se obtuvieron mediante revisión de la historia clínica electrónica de cada uno de ellos y de la base de datos propia de la Unidad de TP del HUMV.

Para la recogida de datos se diseñó una base de datos específica que incluyó todas las variables necesarias para responder a los objetivos del estudio.

5.7. Variables estudiadas

Para cada uno de los receptores, se incluyeron en la base de datos las siguientes variables.

5.7.1. Variables clínicas y analíticas de los receptores del TP

Datos demográficos:

- Fecha de nacimiento, para permitir calcular la edad en el momento del TP
- Sexo asignado al nacer (mujer/hombre)
- Etnia: europea, latinoamericana, árabe, africana
- Peso en el momento del TP (expresado en kilogramos, kg)
- Estatura en el momento del TP (expresada en centímetros, cm)
- Índice de masa corporal (IMC) en el momento del TP (expresado en Kg/m²). Además de cuantitativamente fue clasificado en categorías:

- Bajo peso, IMC <18,5 Kg/m²
- Normopeso, IMC: 18,5 – 24,9 Kg/m²
- Sobrepeso, IMC: 25,0 – 29,9 Kg/m²
- Obesidad, IMC: >30,0 Kg/m²

- Hábito tabáquico (nunca fumador/ex-fumador)
- Comunidad autónoma de procedencia

Antecedentes médicos previos al TP:

- Hipertensión arterial (sí/no)
- Diabetes mellitus (sí/no). En caso afirmativo, se especificó si tipo 1 o tipo 2
- Hipercolesterolemia (sí/no)
- Hiperuricemia (sí/no)
- Estadio de función renal:
 - Estadio G1. TFG estimada (TFGe) ≥ 90 ml/min/1,73 m² (filtrado normal o elevado)
 - Estadio G2. TFGe 60-89 ml/min/1,73 m² (filtrado ligeramente disminuido)
 - Estadio G3a. TFGe 45-59 ml/min/1,73 m² (filtrado con descenso ligero-moderado)
 - Estadio G3b. TFGe 30-45 ml/min/1,73 m² (filtrado con descenso moderado-severo)
 - Estadio G4. TFGe 15-29 ml/min/1,73 m² (filtrado gravemente disminuido)
 - Estadio G5. TFGe <15 ml/min/1,73 m² (fallo renal)
- Cardiopatía (sí/no)
- Hepatopatía crónica (sí/no)
- Osteoporosis (sí/no)
- Osteopenia (sí/no)
- Neoplasia (sí/no). En caso afirmativo, se recogió el aparato o sistema en el que se localizaba.
- Antecedente de otro trasplante previo a la realización del TP (sí/no)

En el registro de los antecedentes se incluyeron diferentes factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus) y enfermedad renal crónica,

eventos que pueden desarrollarse a modo de toxicidad tras la prescripción de tacrolimus. Se registró si en la historia clínica pre-TP cada paciente presentaba ya estos diagnósticos para poder evaluar cuántos los desarrollaban *de novo* en el post-TP.

5.7.2. Variables relacionadas con la realización del TP

Datos relativos al TP:

- Fecha del trasplante, con la que poder calcular el número de transplantados por año en el HUMV, la edad en el momento del TP y el tiempo hasta cada uno de los eventos de interés estudiados en el post-TP (rechazo agudo, DCI, éxitus, desarrollo de toxicidades)
- Tipo de trasplante (unipulmonar/bipulmonar)
- Realización en situación de “alarma 0” (sí/no)
- Patología respiratoria que condicionó realizar el TP:
 - Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
 - Bronquiectasias, incluida fibrosis quística
 - Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
 - Re-TP
 - Otras patologías, cuando no se incluía en ninguna de las categorías anteriores
- Subgrupo de patología respiratoria de los grupos previamente enumerados:
 - EPID: fibrosis pulmonar idiopática (FPI), neumonitis por hipersensibilidad o alveolitis alérgica extrínseca (AAE), histiocitosis de células de Langerhans, fibrosis pulmonar de otra causa, EPID secundaria a enfermedades reumatólogicas, neumonía intersticial no específica (NINE), sarcoidosis, linfangioleiomatosis, polimiositis, silicosis, lupus, fibroelastosis pleuroparenquimatosas, esclerodermia
 - EPOC: EPOC/enfisema, déficit de alfa-1 antitripsina

- Bronquiectasias: fibrosis quística, bronquiectasias de causa diferente a la fibrosis quística
- HAP: veno-oclusiva, enfermedad pulmonar tromboembólica crónica, hipertensión pulmonar primaria, hipertensión pulmonar secundaria, estenosis de la arteria pulmonar

Tipo de emparejamiento donante (D) / receptor (R) para CMV, en función del resultado de la determinación de IgG de CMV:

- D(+)/R(-): emparejamiento CMV de alto riesgo
- R(+), independientemente del resultado de anticuerpos IgG del D: emparejamiento CMV de riesgo medio
- D(-)/R(-): emparejamiento CMV de bajo riesgo

5.7.3. Variables relacionadas con el tratamiento farmacológico

Tratamiento inmunosupresor:

- Realización de inmunosupresión de inducción con basiliximab (sí/no)
- Fármaco inhibidor de calcineurina prescrito: fue registrado el nombre del principio activo (tacrolimus o ciclosporina) y el nombre comercial

En los pacientes en tratamiento con tacrolimus, se recogió información relacionada con la posología y pauta en unos momentos temporales concretos, coincidentes con las fechas correspondientes a las visitas programadas en el protocolo de seguimiento post-TP empleado en el HUMV (semana 1, semana 3, mes 3, mes 6, mes 9, mes 12, mes 18, mes 24 y mes 36) (ver Tabla A1 en ANEXO III) para que los períodos entre pacientes pudiesen ser comparables. De cada fecha evaluada, con respecto al tratamiento con tacrolimus, se recogió la siguiente información:

- Fecha de la determinación de nivel de tacrolimus en sangre
- Nivel detectado de tacrolimus en sangre (expresado en microgramos/litro, $\mu\text{g}/\text{L}$)
- Dosis total prescrita de tacrolimus (expresada en miligramos, mg)
- Peso del paciente en esa fecha (expresado en kilogramos, kg)
- Vía de administración de tacrolimus: intravenosa, oral, sublingual, administración por sonda nasogástrica (SNG)
- Intervalo de administración de tacrolimus: cada 12 horas, cada 24 horas

Medicación concomitante con posibilidad de interacción con tacrolimus:

- Prescripción concomitante de principio activo con posibilidad de interacción con tacrolimus (sí/no).

Además de recoger si existía posibilidad de interacción medicamentosa con tacrolimus, se anotó para cada paciente en cada uno de los momentos temporales evaluados qué fármacos de los presentes en su tratamiento prescrito presentaban potencial de interacción medicamentosa con tacrolimus. Para ello se generó en la base de datos, dentro de cada punto temporal, una casilla por cada principio activo donde cumplimentar si el paciente tenía o no prescrito dicho fármaco. Para este fin se elaboró de manera previa un listado de principios activos (amiodarona, amlodipino, ciprofloxacino, claritromicina, fluconazol levofloxacino, voriconazol, entre otros) con posibilidad de interacción con tacrolimus.

5.7.4. Variables relacionadas con la monitorización terapéutica de tacrolimus

Datos de las determinaciones de niveles de tacrolimus en sangre:

Para poder calcular la variabilidad intrapaciente de tacrolimus se recogió la información de todas las determinaciones en sangre disponibles para cada paciente durante el primer año post-TP.

Para cada paciente se registró:

- Fecha en la que se alcanzó el nivel objetivo de tacrolimus tras la realización del TP, para poder calcular el tiempo hasta alcanzar nivel de inmunosupresión adecuado
- Número de determinaciones de tacrolimus necesarias hasta alcanzar nivel de tacrolimus situado dentro del intervalo objetivo de inmunosupresión
- Número de determinaciones de tacrolimus en sangre disponibles durante el primer año post-TP
- Porcentaje de determinaciones de tacrolimus situadas fuera del intervalo propuesto de referencia durante el primer año post-TP
- Valor medio de las determinaciones de tacrolimus en sangre durante el primer año post-TP
 - Usando CO
 - Usando IND

5.7.5. Variables relacionadas con la evolución post-TP

Desarrollo de DPI (sí/no) a las 0h, 24h, 48h y 72h posteriores al TP, de acuerdo con los criterios de la ISHLT¹⁵¹. La DPI es una complicación que puede aparecer en el post-TP inmediato, pero no se encuentra directamente relacionada con el grado de inmunosupresión por lo que, aunque se recoge como variable debido a su importancia, no es objeto de estudio en este trabajo de Tesis Doctoral.

Desarrollo de infección por CMV:

- Detección de carga viral positiva para CMV en el seguimiento post-TP (sí/no). La información se obtuvo de los informes de Microbiología. Los criterios para el diagnóstico de infección por CMV fueron la detección de ADN de CMV mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa. La infección por CMV se determinó mediante PCR cobas® CMV para uso en sistema cobas® 6800/8800 (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza). La prueba se consideró positiva cuando el valor notificado era mayor de 34,5 UI/mL^{320, 321}
- Fecha de la detección de la carga viral positiva para CMV, con la que poder calcular el tiempo hasta dicho evento
- Afectación orgánica en receptores con detección de carga viral positiva para CMV en el seguimiento post-TP (sí/no). En caso afirmativo, se registró la localización

Rechazo agudo:

- Aparición de rechazo agudo (sí/no). En caso afirmativo:
 - Número total de rechazos agudos presentados por cada paciente
 - Información por episodio de rechazo agudo post-TP. Para cada uno de los episodios de rechazo agudo, se recogió la siguiente información en cada paciente:
 - Fecha del rechazo agudo, con la que poder calcular el tiempo hasta el desarrollo de rechazo agudo
 - Diagnóstico del rechazo agudo: biopsia, clínica
 - Tipo de rechazo agudo: celular, humoral
 - En los rechazos agudos celulares, se recogió su clasificación. Para ello, se empleó la definición y clasificación comentadas previamente [ver Tabla 5]¹⁵⁶, donde se evalúa la intensidad y extensión del infiltrado inflamatorio perivascular (identificado como “grado A”) e inflamación de las vías aéreas (identificado en el “grado B”)
 - Evolución del rechazo agudo: mejoría/resolución, persistencia, desconocido

Disfunción crónica del injerto (DCI):

- Aparición de DCI (sí/no). En caso afirmativo:
 - Fecha del diagnóstico de DCI, con la que poder calcular el tiempo hasta el desarrollo de DCI. Esta fecha se define como aquella en la cual se registra el primer valor de VEMS o $FEV_1 \leq 80\%$ respecto al mejor valor alcanzado postrasplante (denominado como “basal”); y además se tiene que cumplir que los valores posteriores, tomados al menos con una separación de 3 semanas entre ellos, también hayan caído por debajo de dicho umbral
 - Tipo de DCI: BOS, RAS, mixto (BOS+RAS)
 - Estadio de DCI, según la clasificación establecida en la última guía de 2019 de la ISHLT [ver Tabla 7]¹⁶⁵. Una vez que se realiza el diagnóstico de DCI, el estadiaje se realiza de acuerdo con el descenso en el VEMS o FEV_1 , en comparación con el valor basal

Toxicidades identificadas en el seguimiento post-TP, para cada receptor se evaluó si en algún momento del post-TP, tras la prescripción de tacrolimus, se desarrollaban los siguientes eventos:

- Hipertensión arterial en el post-TP (sí*/no)
- Diabetes mellitus en el post-TP (sí*/no)
- Hipercolesterolemia en el post-TP (sí*/no)
- Hiperuricemia en el post-TP (sí*/no)
- Deterioro de función renal en el post-TP (sí*/no)
- Desarrollo de neoplasia en el post-TP (sí*/no). En caso afirmativo se recogió el tipo de neoplasia

*Para todas estas variables relacionadas con el desarrollo de comorbilidades en el post-TP que pueden guardar relación con la inmunosupresión producida por tacrolimus, en aquellos casos afirmativos se recogió la fecha en que se realizó el diagnóstico, para poder calcular el tiempo hasta cada evento.

Supervivencia del receptor del TP

- Exitus (sí/no). En aquellos casos de fallecimiento, se registró la fecha (para poder calcular el tiempo hasta la muerte respecto a la fecha del trasplante) y causa del mismo

[5.7.6. Variables relacionadas con la cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus](#)

Variabilidad intrapaciente en los niveles de tacrolimus.

Para cuantificar la variabilidad intrapaciente de tacrolimus se emplearon los niveles valle (C0) disponibles de cada paciente en el periodo comprendido entre el mes 3 y el mes 12 post-TP (para evitar la variabilidad consecuencia de los cambios clínicos y modificaciones de medicación, con riesgo de interacción, durante la etapa inmediata del post-TP).

En línea con las publicaciones existentes sobre el tema, se fijaron unos criterios para la realización de los cálculos:

- Cada paciente debía disponer de al menos 3 determinaciones C0 de tacrolimus en el periodo a estudio (mes 3 a mes 12 post-TP).
- Se excluyeron aquellas determinaciones correspondientes a periodos de ingreso hospitalario (en cuyo caso la variabilidad podría estar justificada por inestabilidad clínica y/o medicación concomitante).
- Se excluyeron aquellos pacientes con supervivencia post-TP inferior a los 3 meses. Dado que el periodo a estudio incluye el intervalo comprendido entre el mes 3 y el mes 12 post-TP, todos aquellos receptores fallecidos antes del mes 3 post-TP no disponen de determinaciones de tacrolimus susceptibles de ser evaluadas.

Se calculó la variabilidad intrapaciente de tacrolimus de cada receptor con las siguientes medidas: desviación estándar (DE), coeficiente de variación (CV) y desviación media absoluta (DMA).

Los pacientes se categorizaron en dos grupos en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus, empleando las diferentes medias de cuantificación:

- DE. Se estableció un punto de corte de DE ≥ 2 o < 2 , en línea con el punto de corte empleado en diferentes estudios^{246, 283, 287, 291, 294, 301}.
- CV. Se empleó el valor promedio del CV de la muestra para dividirla en 2 grupos.
- DMA. Se empleó el valor promedio de la DMA de la muestra para dividirla en 2 grupos.

Dado que durante la etapa temprana del postrasplante no es frecuente que se prescriba una dosis estable de tacrolimus y los pacientes reciben de manera concomitante fármacos con potenciales interacciones (glucocorticoides, antibioterapia), se realizaron los cálculos de CV y DMA empleando también un ajuste de cada $C0_{TAC}$ por su dosis correspondiente ($C0_{TAC} / \text{dosis}$ o índice nivel dosis, IND_{TAC}).

5.8. Análisis estadístico

Los datos fueron introducidos en una base de datos creada con el programa IBM SPSS Statistics® en su versión 20 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el software IBM SPSS Statistics en su versión 20.

Las variables cualitativas se expresaron como valor absoluto y porcentaje.

Las variables cuantitativas continuas en función de su homogeneidad (determinada mediante el empleo de la prueba de Kolmogorov-Smirnov o la de Shapiro-Wilk) se expresaron como se describe a continuación: las variables cuantitativas continuas de distribución normal se expresaron como media y desviación estándar; mientras que las variables cuantitativas continuas de distribución no normal se expresaron como mediana y rango intercuartílico.

Para el estudio de asociación entre dos variables cualitativas se utilizó la prueba de chi cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher (en caso de que más de un 25% de los valores esperados fueran menores de 5).

Para comparar las variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student y la prueba U de Mann-Whitney, en función de la homogeneidad de los parámetros.

Para el estudio de los períodos libres de eventos se utilizó la prueba de log-rank. La representación gráfica de estos resultados se realizó mediante el método de Kaplan-Meier.

Para la cuantificación de la variabilidad intrapaciente de cada paciente, se configuraron las fórmulas de las diferentes medidas de cuantificación empleadas (desviación estándar, coeficiente de variación y desviación media absoluta) en una hoja de cálculo de Microsoft Excel (Microsoft® Excel® para Microsoft 365 MSO, versión 2407).

Para estudiar las variables con posible influencia sobre el desarrollo de un evento, se realizaron diferentes análisis de regresión de tipo univariante: en el caso de variables con resultado dicotómico se utilizó la regresión logística binaria (caso de las variables desarrollo de rechazo agudo, HTA post-TP, DM post-TP, hipercolesterolemia post-TP) y en el caso de variables

resultado dicotómicas pero influenciadas por el tiempo (caso de las variables desarrollo de DCI, supervivencia del receptor y desarrollo de deterioro de función renal post-TP) se utilizó la regresión de Cox. Posteriormente, aquellas variables con una $p < 0,05$ en el análisis de regresión univariante fueron incluidas en un análisis multivariante. Se consideró que una relación era estadísticamente significativa cuando se obtuvo un valor $p \leq 0,05$.

Para la realización de los gráficos y figuras presentados en este trabajo, además de SPSS se utilizaron Microsoft Word (Microsoft® Word® para Microsoft 365 MSO, versión 2407), Microsoft Excel (Microsoft® Excel® para Microsoft 365 MSO, versión 2407) y Microsoft Paint (Microsoft Corporation®, versión 22H2).

5.9. Consideraciones regulatorias y administrativas

Debido a la naturaleza observacional de este estudio clínico con medicamentos y al momento de finalización de toda la documentación necesaria para su realización (inicio de 2020), siguiendo la normativa que se encontraba vigente entonces (Orden SAS/3470/2009 ³²²) y capítulo VI relativo a los estudios postautorización del Real Decreto 577/2013 ³²³, el estudio fue presentado a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) que lo clasificó como estudio postautorización EPA-OD (Otros diseños) [ver apartado Certificados relacionados con el trabajo de Tesis Doctoral].

Tras la entrada en vigor el 2 de enero de 2021 del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre de 2020, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano ³²⁴, esta clasificación por parte de la AEMPS dejó de ser mandatoria.

A este estudio, por lo comentado, le es de aplicación la normativa previa.

5.10. Consideraciones éticas

La documentación de estudio fue remitida al Comité de Ética de Investigación con medicamentos de Cantabria para su valoración de manera previa a su inicio.

Cabe señalar que se solicitó una exención de obtención de consentimiento informado para la realización del estudio dado que se planteó como un estudio observacional con obtención retrospectiva de datos, sin ningún riesgo derivado para los pacientes. Además, muchos pacientes trasplantados podrían no encontrarse en seguimiento de forma habitual en el centro e incluso algunos podrían haber fallecido, lo que dificultaría o imposibilitaría su localización para obtener dicho consentimiento. Esta solicitud de exención de obtener el consentimiento informado fue aceptada por el CEIm.

Como queda reflejado en el Acta 22/2020 de 28 de agosto de 2020, el CEIm emitió un dictamen favorable para la realización del estudio [ver apartado Certificados relacionados con el trabajo de Tesis Doctoral].

Resultados

6. Resultados

Entre el 1 de enero de 2015 y el 30 de junio de 2020 se realizaron un total de 233 TP en el HUMV. En la Figura 4 se muestra la distribución en función del año.

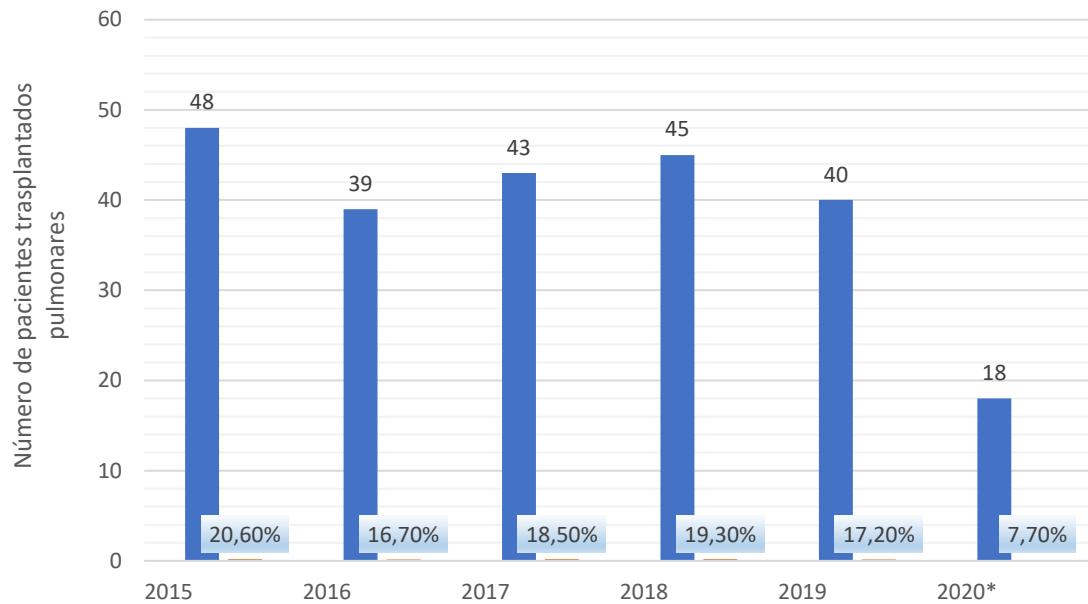


Figura 4. Distribución por año del número de pacientes que recibieron un TP en el HUMV.

*NOTA: La cifra correspondiente a 2020 incluye únicamente el primer semestre del año dado que el estudio se planteó hasta el 30 de junio de 2020. La cifra total de pacientes trasplantados en el HUMV en 2020 es de 41 pacientes [dato extraído del documento “Memoria actividad donación y trasplante pulmonar. España 2020” de la ONT ³²⁵].

Dado que el HUMV es uno de los ocho centros que actualmente se consideran de referencia para la realización de TP en España, se incluye en esas cifras a pacientes de diferentes comunidades autónomas de la zona Norte de España.

En la Tabla 14 se muestra la distribución por comunidades autónomas en función del año.

Tabla 14. Distribución por año y comunidad autónoma de procedencia del número de pacientes que recibieron un TP en el HUMV.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020*	TOTAL por comunidad
Asturias	9	12	9	11	5	5	51
Aragón	1	0	0	0	0	0	1
Cantabria	7	3	5	5	3	2	25
Castilla y León	11	7	7	8	12	3	48
Euskadi	17	12	13	14	17	7	80
Navarra	2	1	7	3	1	0	14
La Rioja	1	4	2	4	2	1	14
TOTAL por año →	48	39	43	45	40	18	233

ABREVIATURAS DE LA TABLA: TP: trasplante pulmonar

*NOTA: La cifra correspondiente a 2020 incluye únicamente el primer semestre del año dado que el estudio se planteó hasta el 30 de junio de 2020.

6.1. Descripción de la población de estudio

La población de estudio de 233 pacientes correspondiente al periodo de tiempo revisado (01/01/2015 – 30/06/2020) se caracteriza por una edad de 58,94 (50,67 – 62,27) años en el momento de realización del trasplante. El 65,67% eran hombres (n=153).

Se realizaron 168 trasplantes bipulmonares (72,10%) y 65 unipulmonares (27,90% del total; siendo 41 izquierdos y 24 derechos).

Las causas para realización del TP, de mayor a menor frecuencia, fueron: enfermedad pulmonar intersticial difusa o EPID (50,64%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC (32,19%), bronquiectasias/fibrosis quística (10,73%), hipertensión arterial pulmonar primaria (4,29%), otras causas (1,29%) y re-TP (0,86%).

6.2. Descripción de la muestra de estudio (análisis de los efectos de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus)

En la Figura 5 se muestra el diagrama de flujo de los pacientes receptores de un TP en el HUMV que fueron finalmente incluidos como muestra de estudio para realizar el análisis de los efectos de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus sobre la evolución post-TP.

Al aplicar los criterios de elegibilidad, un total de 38 receptores de TP fueron excluidos del análisis, dejando una muestra de estudio compuesta por 195 pacientes.

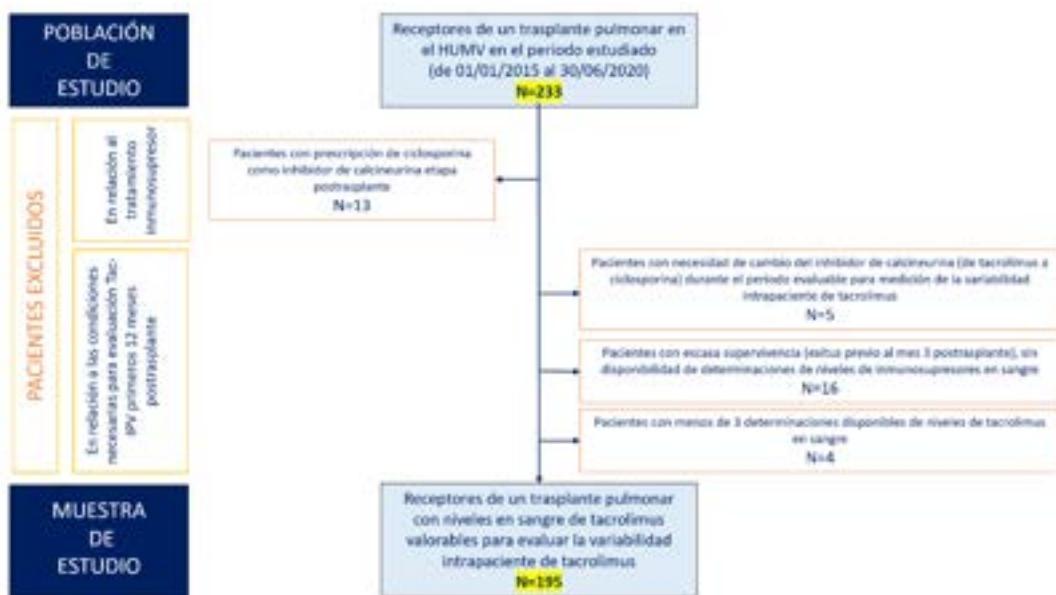


Figura 5. Selección de la muestra de estudio para el análisis de la influencia de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus.

Población de estudio: receptores de un TP en el HUMV en el periodo comprendido entre el 01/01/2015 y el 30/06/2020.

Muestra de estudio: receptores de un TP que cumplen con los criterios de selección y con las condiciones necesarias para evaluar su variabilidad intrapaciente de tacrolimus.

6.2.1. Características de los receptores que constituyen la muestra de estudio

En la Tabla 15 se muestran las características de los 195 pacientes que constituyen la muestra de estudio.

Tabla 15. Características de la muestra de estudio (N=195).

Sexo asignado al nacimiento, n (%)	
▪ mujer	64 (32,82%)
▪ hombre	131 (67,18%)
Edad en el momento del TP (años)	58,99 (50,50 – 62,28)
Etnia, n (%)	
▪ europea	185 (94,87%)
▪ latinoamericana	5 (2,56%)
▪ árabe	4 (2,05%)
▪ africana	1 (0,51%)

Características antropométricas en el momento del TP	
• Peso (kg)	68,95 ± 12,76
• Estatura (cm)	166,73 ± 8,48
• IMC (kg/m ²)	24,70 ± 3,59
Categorías IMC, n (%):	
Bajo peso (IMC <18,5)	11 (5,64%)
Normopeso (IMC: 18,5 – 24,9)	80 (41,03%)
Sobrepeso (IMC: 25,0 – 29,9)	99 (50,77%)
Obesidad tipo 1 (IMC: 30,0 – 34,9)	5 (2,56%)
Hábito tabáquico, n (%)	
■ nunca fumador	47 (24,10%)
■ ex-fumador	148 (75,90%)
Antecedentes médicos previos al TP, n (%)	
■ Hipertensión arterial	38 (19,49%)
■ Diabetes mellitus	18 (9,23%)
○ Diabetes mellitus tipo 1	○ 3 (16,67%)
○ Diabetes mellitus tipo2	○ 15 (83,33%)
■ Hipercolesterolemia	51 (26,15%)
■ Hiperuricemia	7 (3,59%)
■ Estadios de función renal	
○ Estadio G1. TFG ≥ 90 [normal o alto]	○ 193 (98,97%)
○ Estadio G2. TFG: 60-89 [ligeramente disminuido]	○ 1 (0,51%)
○ Estadio G3a. TFG: 45-59 [descenso ligero-moderado]	○ 1 (0,51%)
■ Cardiopatía	16 (8,21%)
■ Hepatopatía crónica	8 (4,10%)
■ Osteoporosis	41 (21,03%)
■ Osteopenia	64 (32,82%)
■ Neoplasia	9 (4,62%)
○ Aparato digestivo	○ 2 (22,22%)
○ Cabeza y cuello	○ 3 (33,33%)
○ Cutáneo no-melanoma	○ 2 (22,22%)
○ Linfoma esplénico difuso B de células grandes	○ 1 (11,11%)
○ Neuroendocrina	○ 1 (11,11%)

Otro trasplante previo al TP, n (%)	3 (1,54%)
○ Pulmonar	○ 2 (66,67%)
○ Hepático	○ 1 (33,33%)

ABREVIATURAS DE LA TABLA: Ao: aorta; IQ: intervenida quirúrgicamente

6.2.2. Información relacionada con la realización del TP

La muestra incluyó 142 trasplantes bipulmonares (72,82%) y 53 unipulmonares (27,18% del total; siendo 37 izquierdos y 16 derechos). Hubo 3 procedimientos (1,54%) realizados bajo situación de urgencia o “alarma cero”.

En la Tabla 16 se muestran cuáles fueron las causas para realización del TP.

Tabla 16. Etiología que condicionó el TP, atendiendo a la enfermedad de base de los pacientes de la muestra de estudio (N=195).

	n (frecuencia relativa)	Frecuencia respecto al total (N=195)
EPID	98	50,26%
▪ Fibrosis Pulmonar Idiopática/NIU	46 (46,94%)	
▪ Neumonitis por hipersensibilidad (AAE)	15 (15,31%)	
▪ Fibrosis pulmonar de otra causa	8 (8,16%)	
▪ Histiocitosis de células de Langerhans	7 (7,14%)	
▪ Enfermedades reumatólogicas	5 (5,10%)	
▪ NINE	3 (3,06%)	
▪ Sarcoidosis	3 (3,06%)	
▪ Linfangioleiomomatosis	3 (3,06%)	
▪ Polimiositis	2 (2,04%)	
▪ Silicosis	2 (2,04%)	
▪ Lupus	1 (1,02%)	
▪ Fibroelastosis pleuroparenquimatoso	1 (1,02%)	
▪ Esclerodermia con HAP	1 (1,02%)	
▪ Esclerodermia con restricción	1 (1,02%)	
EPOC	65	33,33%
▪ EPOC/enfisema	57 (87,69%)	
▪ Déficit de alfa-1 antitripsina	8 (12,31%)	
Bronquiectasias / Fibrosis quística	20	10,26%
▪ Fibrosis quística	18 (90,00%)	
▪ Bronquiectasias de otra causa	2 (10,00%)	

HAP		8	4,10%
▪ Veno-oclusiva		4 (50,00%)	
▪ Enfermedad pulmonar tromboembólica crónica		1 (12,50%)	
▪ Hipertensión pulmonar primaria		1 (12,5%)	
▪ Hipertensión pulmonar secundaria		1 (12,50%)	
▪ Estenosis de la arteria pulmonar		1 (12,50%)	
Otros		2	1,03%
▪ Bronquiolitis obliterante		2 (100,00%)	
Re-TP		2	1,03%
▪ Bronquiolitis obliterante (TP previo en 2010)		1 (50,00%)	
▪ BOS obstructivo (TP en 2001)		1 (50,00%)	
	Total →	195	100,00%

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **AAE:** alveolitis alérgica extrínseca; **BOS:** síndrome de bronquiolitis obliterante; **EPID:** enfermedad pulmonar intersticial difusa; **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **HAP:** hipertensión arterial pulmonar; **NINE:** neumonía intersticial no específica; **NIU:** neumonía intersticial usual; **TP:** trasplante pulmonar

La información relacionada con el tipo de emparejamiento donante/receptor para CMV se puede ver en la Tabla 17.

Tabla 17. Tipo de emparejamiento donante/receptor para CMV de la muestra de estudio (N=195).		
	n (frecuencia relativa)	Riesgo del emparejamiento CMV n (frecuencia relativa)
Donante (+) / Receptor (-)	33 (16,92%)	<u>Alto riesgo</u> 33 (16,92%)
Donante (+/-) / Receptor (+)	156 (80,00%)	Riesgo medio-bajo
Donante (-) / Receptor (-)	6 (3,08%)	162 (83,08%)
	Total → 195	100,00%

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **CMV:** citomegalovirus

6.2.3. Tratamiento farmacológico

En cuanto al tipo de tratamiento inmunosupresor que recibieron, hubo un total de 158 receptores (81,03%) a los cuales se les administró inducción con basiliximab.

La Tabla 18 muestra información relativa al tratamiento inmunosupresor de mantenimiento con tacrolimus de los receptores de TP que constituyen la muestra de estudio.

Tabla 18. Información relativa al tratamiento con tacrolimus de los receptores de TP.

		Puntos temporales evaluados								
Información relativa a la pauta de administración de tacrolimus		Sem 1	Sem 3	Mes 3	Mes 6	Mes 9*	Mes 12*	Mes 18*	Mes 24*	Mes 36*
		N (frecuencia relativa)								
Tipo de formulación empleada	Prograf® cápsulas duras	169 (86,67%)	188 (96,41%)	172 (88,21%)	150 (76,92%)	138 (71,50%)	127 (66,15%)	109 (61,24%)	105 (60,69%)	89 (54,94%)
	Modigraf® granulado para suspensión oral	26 (13,33%)	5 (2,56%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	Advagraf® cápsulas duras de liberación prolongada	0 (0,00%)	1 (0,51%)	23 (11,79%)	45 (23,08%)	55 (28,50%)	65 (33,85%)	69 (38,76%)	68 (39,31%)	73 (45,06%)
	Prograf® solución perfusión i.v.	0 (0,00%)	1 (0,51%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Vía de administración	v.o.	169 (86,67%)	189 (96,92%)	195 (100,00%)	195 (100,00%)	192 (99,48%)	192 (100,00%)	178 (100,00%)	173 (100,00%)	162 (100,00%)
	SNG	26 (13,33%)	5 (2,56%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	i.v.	0 (0,00%)	1 (0,51%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	s.l.	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,00%)	0 (0,52%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Intervalo de administración	Cada 12h	195 (100,00%)	193 (98,97%)	172 (88,21%)	150 (76,92%)	138 (71,50%)	127 (66,15%)	109 (61,24%)	105 (60,69%)	89 (54,94%)
	Cada 24h	0 (0,00%)	2 (1,03%)	23 (11,79%)	45 (23,08%)	55 (28,50%)	65 (33,85%)	69 (38,76%)	68 (39,31%)	73 (45,06%)
Total de pacientes con información disponible→		195	195	195	195	193	192	178	173	162

ABREVIATURAS DE LA TABLA: v.o.: vía oral; SNG: sonda nasogástrica; i.v.: vía intravenosa; Sem: semana; s.l.: vía sublingual; TP: trasplante pulmonar

*Valores perdidos. A partir del mes 9, los sumatorios de pacientes no corresponden con el total de la muestra debido a fallecimientos sucedidos antes del momento de evaluación.

En la Tabla 19 se muestra el número y proporción de pacientes que recibieron medicación concomitante con posibilidad de interacción con tacrolimus en los diferentes puntos temporales evaluados, así como cada uno de los principios activos prescritos con potencial interacción medicamentosa identificados en ese momento temporal concreto.

Tabla 19. Receptores de TP con medicación concomitante prescrita con posibilidad de interacción con tacrolimus y nombres de los principios activos identificados en función del momento post-TP ^.

	Pacientes con medicación concomitante prescrita con sospecha de interacción con tacrolimus, n (frecuencia relativa, %)								
	Sem 1	Sem 3	Mes 3	Mes 6	Mes 9*	Mes 12*	Mes 18*	Mes 24*	Mes 36*
	89 (45,64%)	105 (53,85%)	108 (55,38%)	117 (60,00%)	111 (57,51%)	118 (61,46%)	116 (65,17%)	122 (70,52%)	114 (70,37%)
Principio activos									
amiodarona	12 (13,48%)	5 (4,76%)	2 (1,85%)	2 (1,71%)	2 (1,80%)	2 (1,69%)	2 (1,72%)	2 (1,64%)	1 (0,88%)
amlodipino	2 (2,25%)	5 (4,76%)	7 (6,48%)	11 (9,40%)	14 (12,61%)	17 (14,41%)	22 (18,97%)	21 (17,21%)	24 (21,05%)
atorvastatina	10 (11,24%)	49 (46,67%)	90 (83,33%)	99 (84,62%)	98 (88,29%)	102 (86,44%)	99 (85,34%)	108 (88,52%)	96 (84,21%)
caspofungina	--	1 (0,95%)	--	--	--	--	--	--	--
ciprofloxacino	18 (20,22%)	20 (19,05%)	4 (3,70%)	3 (2,56%)	--	--	--	--	--
claritromicina	1 (1,12%)	1 (0,95%)	3 (2,78%)	2 (1,71%)	1 (0,90%)	1 (0,85%)	--	--	--
diltiazem	--	--	1 (0,93%)	1 (0,85%)	1 (0,90%)	1 (0,85%)	3 (2,59%)	2 (1,64%)	2 (1,75%)
eritromicina	--	--	1 (0,93%)	--	1 (0,90%)	1 (0,85%)	--	--	--
esomeprazol	--	--	--	--	1 (0,90%)	1 (0,85%)	1 (0,86%)	1 (0,82%)	1 (0,88%)
fluconazol	43 (48,31%)	31 (29,52%)	1 (0,93%)	1 (0,85%)	--	--	--	--	--
isavuconazol	--	--	--	--	1 (0,90%)	1 (0,85%)	1 (0,86%)	3 (2,46%)	3 (2,63%)
itraconazol	--	--	1 (0,93%)	1 (0,85%)	1 (0,90%)	1 (0,85%)	--	--	--
ivabradina	--	2 (1,90%)	1 (0,93%)	1 (0,85%)	2 (1,80%)	2 (1,69%)	2 (1,72%)	2 (1,64%)	1 (0,88%)
letermovir	--	--	1 (0,93%)	1 (0,85%)	--	--	--	--	3 (2,63%)
levofloxacino	2 (2,25%)	3 (2,86%)	--	--	--	--	--	--	--
metoclopramida	4 (4,49%)	--	--	--	--	--	1 (0,86%)	1 (0,82%)	--
nifedipino	2 (2,25%)	4 (3,81%)	1 (0,93%)	2 (1,71%)	2 (1,80%)	2 (1,69%)	1 (0,86%)	1 (0,82%)	1 (0,88%)
pantoprazol	1 (1,12%)	1 (0,95%)	2 (1,85%)	1 (0,85%)	1 (0,90%)	1 (0,85%)	1 (0,86%)	1 (0,82%)	1 (0,88%)
posaconazol	--	--	--	--	--	--	--	1 (0,82%)	--
voriconazol	6 (6,74%)	8 (7,62%)	--	8 (6,84%)	7 (6,31%)	8 (6,78%)	8 (6,90%)	5 (4,10%)	1 (0,88%)

ABREVIATURAS DE LA TABLA: Sem: semana; TP: trasplante pulmonar

*Valores perdidos: en relación con inexistencia de datos debido a fallecimientos sucedidos antes del momento de evaluación, por ello los sumatorios de pacientes no corresponden con 195 a partir del mes 9.

▲ Cifra de pacientes con medicamentos prescritos con posibilidad de interacción con tacrolimus en cada punto temporal evaluado: semana 1: 89, semana 3: 105, mes 3: 108, mes 6: 117, mes 9: 111, mes 12: 118, mes 18: 116, mes 24: 122 y mes 36: 114.

Debido a que los receptores de un TP presentan un tratamiento que se encuentra habitualmente constituido por varios fármacos, fue habitual que para cada paciente se anotasen varios fármacos con potencial de interacción medicamentosa con tacrolimus, motivo por el cual el sumatorio de principios activos en cada uno de los diferentes momentos temporales puede no coincidir y ser mayor que el valor de la cifra total de receptores con medicación concomitante sospechosa de interacción.

6.2.4. Monitorización terapéutica de tacrolimus

Fue necesaria la realización de 4 determinaciones (mediana; rango intercuartílico: 3 - 6) hasta lograr alcanzar un valor de tacrolimus en sangre dentro del intervalo objetivo de inmunosupresión.

El tiempo promedio para alcanzar dicho intervalo objetivo de inmunosupresión fue de 14 (11-19) días.

En la Tabla 20 se recoge información relativa al promedio de niveles C0 de tacrolimus en sangre y la dosis diaria total prescrita del fármaco para los distintos puntos temporales evaluados en este estudio.

Tabla 20. Información relativa a la monitorización terapéutica de tacrolimus en los receptores de TP de la muestra de estudio.

	C0 _{TAC} (μg/L)	Dosis diaria total tacrolimus prescrita (mg)	n *
Sem 1	6,80 (RIC: 4,70 – 9,80)	6,00 (RIC: 4,00 – 8,00)	195
Sem 3	12,29 ± 3,44	8,00 (RIC: 5,00 – 12,00)	195
Mes 3	12,85 ± 3,12	8,00 (RIC: 6,00 – 11,00)	195
Mes 6	12,42 ± 2,53	7,00 (RIC: 5,00 – 10,00)	195
Mes 9	11,82 ± 2,63	6,00 (RIC: 4,50 – 9,50)	193
Mes 12	11,03 ± 2,87	5,75 (RIC: 4,00 – 8,00)	192
Mes 18	9,51 ± 2,49	5,00 (RIC: 3,50 – 7,50)	178
Mes 24	8,80 ± 2,34	4,00 (RIC: 3,00 – 6,00)	173
Mes 36	8,17 ± 2,26	3,50 (RIC: 2,50 – 5,00)	162

ABREVIATURAS DE LA TABLA: C0_{TAC}: concentración predosis o valle de tacrolimus; RIC: rango intercuartílico; TP: trasplante pulmonar

*Los sumatorios de pacientes no siempre son igual al total de la muestra de estudio compuesta por 195 pacientes a partir del mes 9 debido a fallecimientos sucedidos a lo largo del tiempo de seguimiento.

6.2.5. Evolución en el post-TP

6.2.5.1. Desarrollo de DPI

La DPI, tal y como se ha mencionado en el apartado “Variables relacionadas con la evolución post-TP”, es una complicación que puede aparecer en el post-TP inmediato. Sin embargo, no es una complicación que se encuentre directamente relacionada con el grado de inmunosupresión y por ello no se planteó como objeto de estudio de este trabajo de Tesis Doctoral. Es por ello que, aunque se recogió como variable debido a su importancia, no se contempló entre los objetivos de este estudio, debido a que su aparición (en caso de ocurrir), siempre es previa a alcanzar niveles estables de tacrolimus en sangre. Y, por extensión, no cabe la posibilidad de que la DPI se encuentre influenciada por la variabilidad intrapaciente de tacrolimus, que constituye el biomarcador objeto de estudio de este trabajo de Tesis Doctoral.

Un total de 44 (22,56%) receptores presentaron DPI en el postoperatorio temprano del TP.

En la Tabla 21 se describen los casos de DPI en función del grado y del momento de evaluación.

Tabla 21. Desarrollo de DPI en función del tiempo en la muestra de estudio (N=195).

	0 horas	24 horas	48 horas	72 horas
DPI grado 0 (no DPI), n (frecuencia relativa respecto al total de DPI, %)	162 (83,08%)	159 (81,54%)	163 (83,59%)	170 (87,18%)
DPI grado 1, n (frecuencia relativa respecto al total de DPI, %)	9 (4,62%)	13 (6,67%)	12 (6,15%)	11 (5,64%)
DPI grado 2, n (frecuencia relativa respecto al total de DPI, %)	4 (2,05%)	10 (5,13%)	9 (4,62%)	4 (2,05%)
DPI grado 3, n (frecuencia relativa respecto al total de DPI, %)	20 (10,26%)	13 (6,67%)	11 (5,64%)	10 (5,13%)

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **DPI**: disfunción primaria del injerto

6.2.5.2. Desarrollo de rechazo agudo

De la muestra de pacientes estudiada, un total de 112 pacientes (57,44%) desarrollaron al menos un episodio de rechazo agudo, en su mayoría antes del tercer mes postrasplante. En la Tabla 22, se describe el número de pacientes que tuvieron un único o varios episodios de rechazo agudo.

Tabla 22. Desarrollo de rechazo agudo en la muestra de estudio (N=195) [fecha última actualización: 31/12/2023].	
Rechazo agudo, n (frecuencia respecto al total: N=195, %)	112 (57,44%)
Número de rechazos agudos por paciente, n (frecuencia relativa respecto al total de rechazos agudos, %) <ul style="list-style-type: none">▪ Episodio único de rechazo agudo▪ 2 episodios de rechazo agudo▪ 3 episodios de rechazo agudo▪ 4 episodios de rechazo agudo▪ 5 episodios de rechazo agudo	61 (54,46%) 33 (29,46%) 14 (12,50%) 2 (1,79%) 2 (1,79%)
Receptores con ≥ 2 episodios de rechazo agudo, n (frecuencia relativa respecto al total de rechazos agudos, %)	51 (45,54%)
Receptores con diagnóstico de rechazo agudo antes del mes 3 post-TP, n (frecuencia relativa respecto al total de rechazos agudos, %)	83 (74,11%)

ABREVIATURAS DE LA TABLA: TP: trasplante pulmonar

En la Tabla 23, se describe el número de pacientes que desarrollaron rechazo agudo a lo largo del seguimiento post-TP.

Tabla 23. Desarrollo de rechazo agudo a lo largo del seguimiento post-TP en la muestra de estudio (N=195) [fecha última actualización: 31/12/2023].

	Frecuencia relativa respecto al total de RA, n=112 (%)	Frecuencia acumulada respecto al total de RA, n=112 (%)	Frecuencia acumulada sobre el total de la muestra, N=195 (%)
Año 1 post-TP	93 (83,04%)	93 (83,04%)	93 (47,69%)
Año 2 post-TP	6 (5,36%)	99 (88,39%)	99 (50,77%)
Año 3 post-TP	5 (4,46%)	104 (92,86%)	104 (53,33%)
Año 4 post-TP	3 (2,68%)	107 (95,54%)	107 (54,87%)
Año 5 post-TP	3 (2,68%)	110 (98,21%)	110 (56,41%)
Año 6 post-TP	1 (0,89%)	111 (99,11%)	111 (56,92%)
Año 7 post-TP	0 (0,00%)	111 (99,11%)	111 (56,92%)
Año 8 post-TP	1 (0,89%)	112 (100,00%)	112 (57,44%)

ABREVIATURAS DE LA TABLA: RA: rechazo agudo; TP: trasplante pulmonar

En la Tabla 24 se aporta información relativa a las características del primer episodio de rechazo agudo en cuanto a su diagnóstico, tipo y evolución.

Tabla 24. Información relativa al primer episodio de rechazo agudo de la muestra de estudio (N=195) [fecha última actualización: 31/12/2023].

Receptores con rechazo agudo, n (frecuencia respecto al total: N=195, %)	112 (57,44%)
Mediana de tiempo hasta diagnóstico del primer episodio de rechazo agudo <ul style="list-style-type: none"> ▪ Días ▪ Años 	25,00 (18,00-126,75) 0,07 (0,05 – 0,35)
Diagnóstico, n (frecuencia relativa respecto al total de rechazos agudos, %) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biopsia ▪ Clínica 	109 (97,32%) 3 (2,68%)

Tabla 24. Información relativa al primer episodio de rechazo agudo de la muestra de estudio (N=195) [fecha última actualización: 31/12/2023].

Tipo de rechazo agudo, n (frecuencia relativa respecto al total de rechazos agudos, %)	
▪ Celular	105 (93,75%)
▪ Humoral	4 (3,57%)
▪ Desconocido	3 (2,68%)
Estadio clasificación ISHLT de los rechazos agudos de tipo celular, n (frecuencia relativa respecto al total de rechazos celulares agudos, %)	
Grado de rechazo A	
▪ A1	22 (20,95%)
▪ A2	61 (58,10%)
▪ A3	20 (19,05%)
▪ A4	2 (1,90%)
Grado de rechazo B	
▪ B0	50 (47,62%)
▪ B1	34 (32,38%)
▪ B2	2 (1,90%)
▪ Bx	19 (18,10%)
Evolución, n (frecuencia relativa respecto al total de rechazos agudos, %)	
▪ Mejoría/Resolución	77 (68,75%)
▪ Persistencia	32 (28,57%)
▪ Desconocido	3 (2,68%)

Dado que la mayor parte de rechazos agudos se diagnosticaron durante el primer año post-TP, no se incluye gráfico de Kaplan-Meier del seguimiento a 8 años.

Respecto a la relación entre el rechazo agudo y la infección por CMV post-TP, del total de 112 pacientes con diagnóstico de rechazo agudo, en 64 (57,14%) se detectó carga viral positiva para CMV.

La Figura 6 muestra el gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de rechazo agudo en función de haber presentado carga viral positiva para CMV.

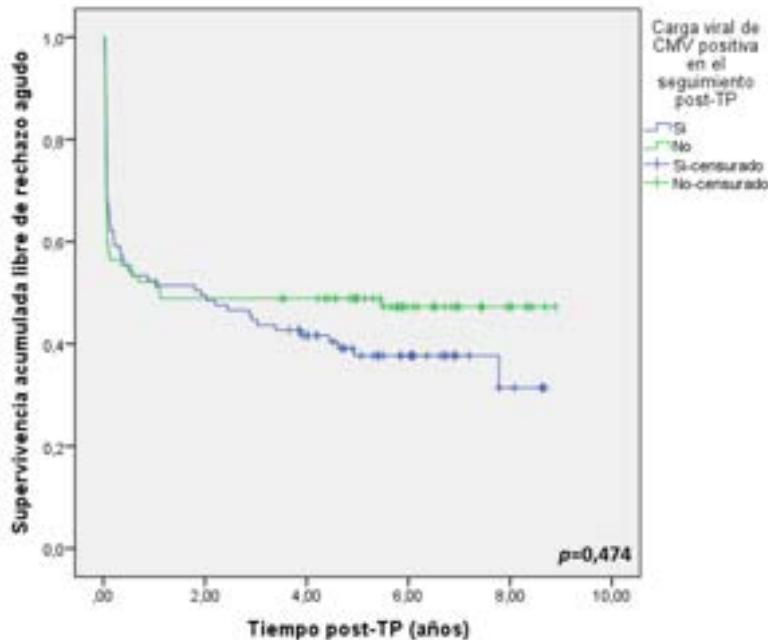


Figura 6. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de rechazo agudo en función de haber presentado carga viral de CMV positiva en el seguimiento post-TP ($p=0,474$).

6.2.5.3. Desarrollo de disfunción crónica del injerto (DCI)

Un 34,87% de los pacientes de la muestra desarrollaron DCI a lo largo del periodo de seguimiento del estudio. En la Tabla 25, se describe el tipo de DCI diagnosticado y el estadio, destacando que la mayoría de los pacientes diagnosticados presentaron una DCI en estadio 1.

Tabla 25. Desarrollo de DCI en la muestra de estudio (N=195) [fecha última actualización: 31/12/2023].

DCI, n (frecuencia respecto al total: N=195, %)	68 (34,87%)
Tipo de DCI, n (frecuencia relativa respecto al total de DCI, %)	
▪ BOS	59 (86,76%)
▪ RAS	6 (8,82%)
▪ Mixto (BOS + RAS)	3 (4,41%)

Estadio de DCI, n (frecuencia relativa respecto al total de DCI, %)	
■ DCI 1	56 (82,35%)
■ DCI 2	7 (10,29%)
■ DCI 3	4 (5,88%)
■ DCI 4	1 (1,47%)

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **BOS**: síndrome de bronquiolitis obliterante; **DCI**: disfunción crónica del injerto; **RAS**: síndrome restrictivo del injerto

Del total de pacientes con desarrollo de DCI (n=68), hubo 52 que habían presentado previamente algún episodio de rechazo agudo, cifra que representa el 76,47% de los receptores con DCI.

En la Tabla 26 se detalla la cifra de pacientes que desarrollaron DCI a lo largo del seguimiento post-TP.

Tabla 26. Desarrollo de DCI a lo largo del seguimiento post-TP en receptores que previamente habían presentado rechazo agudo del aloinjerto pulmonar en la muestra de estudio (N=195) [fecha última actualización: 31/12/2023].

	Frecuencia relativa respecto al total de DCI, n=68 (%)	Frecuencia <u>acumulada</u> respecto al total de DCI, n=68 (%)	Frecuencia <u>acumulada</u> sobre el total de la muestra, N=195 (%)
Año 1 post-TP	4 (5,88%)	4 (5,88%)	4 (2,05%)
Año 2 post-TP	11 (16,18%)	15 (22,06%)	15 (7,69%)
Año 3 post-TP	11 (16,18%)	26 (38,24%)	26 (13,33%)
Año 4 post-TP	4 (5,88%)	30 (44,12%)	30 (15,38%)
Año 5 post-TP	9 (13,24%)	39 (57,35%)	39 (20,00%)
Año 6 post-TP	11 (16,18%)	50 (73,53%)	50 (25,64%)
Año 7 post-TP	1 (1,47%)	51 (75,00%)	51 (26,15%)
Año 8 post-TP	1 (1,47%)	52 (76,47%)	52 (26,67%)

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **DCI**: disfunción crónica del injerto; **TP**: trasplante pulmonar

La Figura 7 muestra el gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de DCI en función de haber presentado rechazo agudo previo.

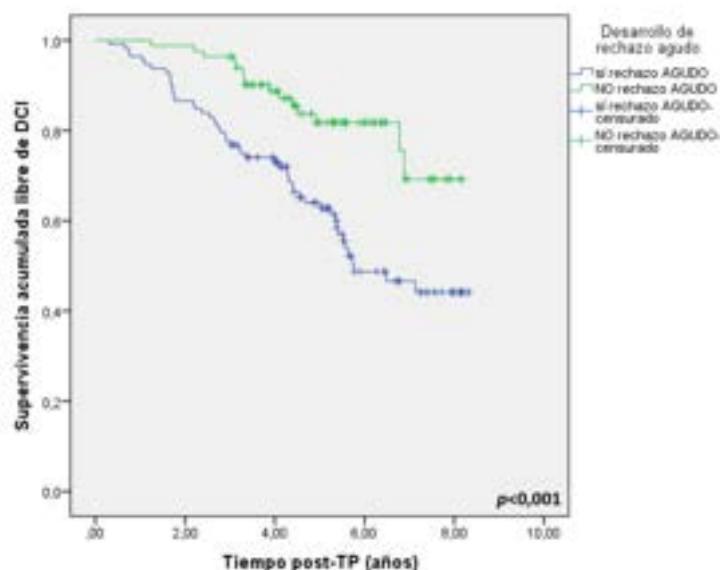


Figura 7. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de DCI en función de haber presentado previamente algún episodio de rechazo agudo ($p<0,001$).

De los 68 pacientes con DCI, había 42 (61,76%) que presentaron carga viral positiva para CMV en el post-TP. En la Figura 8 se muestra el gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de DCI en función de haber presentado carga viral positiva para CMV.

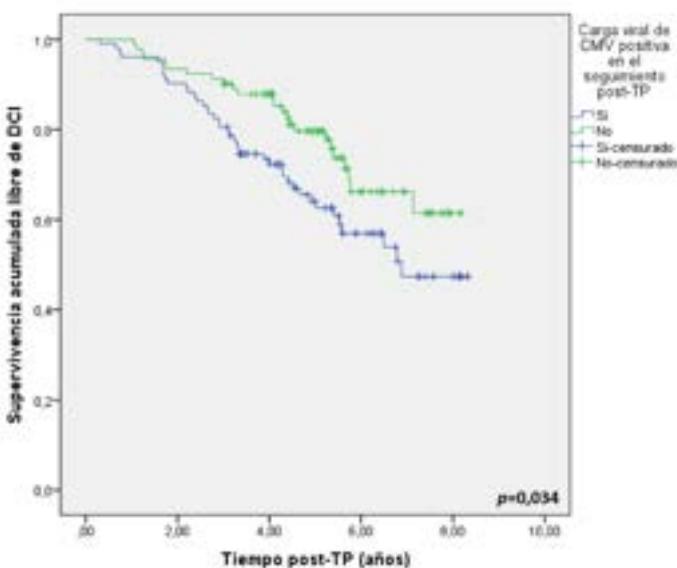


Figura 8. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de DCI en función de haber presentado carga viral de CMV positiva en el seguimiento post-TP ($p=0,034$).

6.2.5.4. Desarrollo de toxicidades tras inicio del tratamiento inmunosupresor

La aparición *de novo* de eventos relacionados con posible toxicidad por tacrolimus, de tipo cardiovascular, metabólico o renal y el tiempo hasta su desarrollo se reflejan en las Tablas 27 y 28. Hay que tener en cuenta que algunos pacientes ya presentaban estos trastornos antes del TP por lo que no se han considerado relacionados con toxicidad por el inicio del tratamiento inmunosupresor.

Tabla 27. Eventos detectados tras inicio de tratamiento inmunosupresor en la muestra de estudio (N=195) [fecha fin evaluación: 30/06/2023].

	Receptores susceptibles de desarrollar el evento* (%, sobre N=195)	Receptores que desarrollan el evento (%, sobre los susceptibles)
HTA	157 (80,51%)	59 (37,58%)
DM	177 (90,77%)	55 (31,07%)
Hipercolesterolemia	144 (73,85%)	95 (65,97%)
Deterioro de la función renal	193 (98,97%)	162 (83,94%)

ABREVIATURAS DE LA TABLA: HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus

* se considera susceptibles a aquellos receptores que previamente al TP no presentaban las condiciones evaluadas

Tabla 28. Tiempo hasta desarrollo de eventos tras inicio de tratamiento inmunosupresor en la muestra de estudio (N=195) [fecha fin evaluación: 30/06/2023].

	Tiempo (días) hasta desarrollo del evento*
HTA	111,00 (RIC: 19,00 – 441,00) días
DM	131,00 (RIC: 28,00 – 409,00) días
Hipercolesterolemia	58,00 (RIC: 22,00 – 291,00) días
Deterioro de la función renal	180,00 (RIC: 95,00 – 285,75) días

ABREVIATURAS DE LA TABLA: HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; RIC: rango intercuartílico

* los tiempos se han calculado para los pacientes susceptibles de desarrollar cada evento (se considera susceptibles a aquellos receptores que previamente al TP no presentaban las condiciones evaluadas)

En la Tabla 29 se muestra la tasa de morbilidad anual acumulada (incidencia acumulada) para cada una de las condiciones de interés, teniendo en cuenta la población susceptible y expuesta a tacrolimus.

Tabla 29. Tasas de morbilidad acumulada tras inicio de tratamiento inmunosupresor en la muestra de estudio (N=195) [fecha fin evaluación: 30/06/2023]*.

	Año 1 post-TP	Año 2 post-TP	Año 3 post-TP	Año 4 post-TP	Año 5 post-TP	Año 6 post-TP	Año 7 post-TP	Año 8 post-TP
HTA	42/157 (26,75%)	49/157 (31,21%)	56/157 (35,67%)	57/157 (36,31%)	59/157 (37,58%)	59/157 (37,58%)	59/157 (37,58%)	59/157 (37,58%)
DM	41/177 (23,16%)	48/177 (27,12%)	54/177 (30,51%)	54/177 (30,51%)	55/177 (31,07%)	55/177 (31,07%)	55/177 (31,07%)	55/177 (31,07%)
Hipercoleste- rolemia	77/144 (53,47%)	88/144 (61,11%)	91/144 (63,19%)	91/144 (63,19%)	93/144 (64,58%)	94/144 (65,28%)	94/144 (65,28%)	95/144 (65,97%)
Deterioro de la función renal	127/193 (65,80%)	151/193 (78,24%)	157/193 (81,35%)	160/193 (82,90%)	162/193 (83,94%)	162/193 (83,94%)	162/193 (83,94%)	162/193 (83,94%)

ABREVIATURAS DE LA TABLA: HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus

*los porcentajes se han calculado respecto al número de pacientes susceptibles de desarrollar cada evento (se considera susceptibles a aquellos receptores que previamente al TP no presentaban las condiciones evaluadas)

6.2.5.5. Detección de carga viral positiva para CMV en el seguimiento post-TP

Hasta un 52,82% de los pacientes presentaron carga viral positiva para CMV detectada en el periodo post-TP. En 12 casos hubo enfermedad por CMV con afectación orgánica, principalmente a nivel gastrointestinal, como se puede observar en la Tabla 30.

Tabla 30. Detección de carga viral positiva para CMV en el seguimiento post-TP [fecha última actualización: 31/12/2023].	
Carga viral positiva para CMV, n (frecuencia respecto al total: N=195, %)	103 (52,82%)
Afectación orgánica, n (frecuencia relativa respecto al total de pacientes con carga viral positiva para CMV, %)	11 (10,68%)
▪ Esofágica	1 (0,97%)
▪ Gástrica	2 (1,94%)
▪ Gastrointestinal	5 (4,85%)
▪ Ileocolitis	1 (0,97%)
▪ Colitis	1 (0,97%)
▪ Colangiohepatitis	1 (0,97%)

ABREVIATURAS DE LA TABLA: CMV: citomegalovirus; TP: trasplante pulmonar

6.2.5.6. Desarrollo de neoplasias en el seguimiento post-TP

Un total de 35 de los 195 receptores de TP (17,95%) fueron diagnosticados de algún tipo de neoplasia en el seguimiento. En la Tabla 31 se muestran el tipo de neoplasias de estos pacientes:

Tabla 31. Desarrollo de neoplasias en el seguimiento post-TP [fecha última actualización: 31/12/2023].	
Tipo de neoplasia	n (frecuencia relativa respecto al total de neoplasias, %)
Cutánea no-melanoma	11 (31,43%)
Pulmonar	9 (25,71%)
Aparato digestivo	8 (22,86%)
Linfoma	1 (2,86%)
Melanoma	1 (2,86%)
Urológica	1 (2,86%)
Tiroides	1 (2,86%)
Paratiroides	1 (2,86%)
<i>*neoplasia procedente del explante pulmonar</i>	2 (5,71%)

6.2.5.7. Supervivencia de los receptores

En el periodo de seguimiento del estudio se produjo la muerte de 65 pacientes de los 195 que constituyen la muestra a estudio. La media de tiempo y las causas de éxitus aparecen reflejados en la Tabla 32, observándose que los procesos infecciosos fueron los que con más frecuencia afectaron a la supervivencia post-TP.

Tabla 32. Supervivencia de la muestra de estudio (N=195) [fecha última actualización: 31/12/2023].

Éxitus, n (frecuencia respecto al total: N=195, %)	65 (33,33%)
Causa de exitus	
▪ Infección, n (frecuencia relativa respecto al total de exitus, %)	23 (35,38%)
– Infección vírica, n (frecuencia relativa respecto al total de exitus por infección, %)	
– Infección CMV	1 (4,35%)
– Infección por SARS-CoV-2	11 (47,83%)
– Infección por virus gripe B	1 (4,35%)
– Infección bacteriana, n (frecuencia relativa respecto al total de exitus por infección, %)	
– Neumonía bacteriana	3 (13,04%)
– Pancreatitis bacteriana	1 (4,35%)
– Infección fúngica, n (frecuencia relativa respecto al total de exitus por infección, %)	
– Aspergilosis pulmonar invasiva	2 (8,69%)
– Meningitis por criptococo	1 (4,35%)
– Sepsis de origen no filiado, n (frecuencia relativa respecto al total de exitus por infección, %)	3 (13,04%)

Tabla 32. Supervivencia de la muestra de estudio (N=195) [fecha última actualización: 31/12/2023].

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neoplasia, n (frecuencia relativa respecto al total de exitus, %) 	14 (21,50%)
<ul style="list-style-type: none"> – Pulmonar, n (frecuencia relativa respecto al total de exitus por neoplasia, %) <ul style="list-style-type: none"> - Pulmonar nativo - Recidiva pulmón explantado 	9 (64,29%) 1 (7,14%)
<ul style="list-style-type: none"> – Aparato digestivo, n (frecuencia relativa respecto al total de exitus por neoplasia, %) 	3 (21,43%)
<ul style="list-style-type: none"> – Linfoma, n (frecuencia relativa respecto al total de exitus por neoplasia, %) 	1 (7,14%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rechazo, n (frecuencia relativa respecto al total de exitus, %) 	13 (20,00%)
<ul style="list-style-type: none"> – DCI, n (frecuencia relativa respecto al total de exitus por rechazo, %) <ul style="list-style-type: none"> - BOS - RAS - Inespecífico 	12 (92,31%) 5 (38,46%) 5 (38,46%) 2 (15,38%)
<ul style="list-style-type: none"> – Rechazo agudo de tipo humoral, n (frecuencia relativa respecto al total de exitus por rechazo, %) 	1 (7,69%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Causa cardiovascular, n (frecuencia relativa respecto al total de exitus, %) 	2 (3,10%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemorragia cerebral, n (frecuencia relativa respecto al total de exitus, %) 	2 (3,10%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Causa pulmonar - recidiva de la enfermedad de base, n (frecuencia relativa respecto al total de exitus, %) 	1 (1,50%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ SDRA de etiología desconocida, n (frecuencia relativa respecto al total de exitus, %) 	1 (1,50%)

Tabla 32. Supervivencia de la muestra de estudio (N=195) [fecha última actualización: 31/12/2023].

▪ Hepatopatía, n (frecuencia relativa respecto al total de exitus, %)	1 (1,50%)
▪ Causa de exitus desconocida, n (frecuencia relativa respecto al total de exitus, %)	8 (12,30%)

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **BOS:** síndrome de bronquiolitis obliterante; **CMV:** citomegalovirus; **DCI:** disfunción crónica del injerto; **RAS:** síndrome restrictivo del injerto; **SDRA:** síndrome de distrés respiratorio agudo

En la Tabla 33 se expresa el número de pacientes que fallecen en los sucesivos años de seguimiento y la mortalidad acumulada post-TP.

Tabla 33. Mortalidad acumulada en la muestra de estudio (N=195) [fecha última actualización: 31/12/2023].

		% sobre N=195
Año 1 post-TP	4	2,05%
Año 2 post-TP	18	9,23%
Año 3 post-TP	29	14,87%
Año 4 post-TP	36	18,46%
Año 5 post-TP	46	23,59%
Año 6 post-TP	56	28,72%
Año 7 post-TP	60	30,77%
Año 8 post-TP	65	33,33%

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **TP:** trasplante pulmonar

A fecha 31/12/2023 se encontraban vivos 130 de los pacientes de la muestra de estudio, siendo la media de supervivencia para dichos pacientes de $2.214,03 \pm 559,81$ días (media de supervivencia expresada en años: $6,06 \pm 1,53$ años).

En la Figura 9 se muestra el gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia acumulada de los pacientes tras el TP.

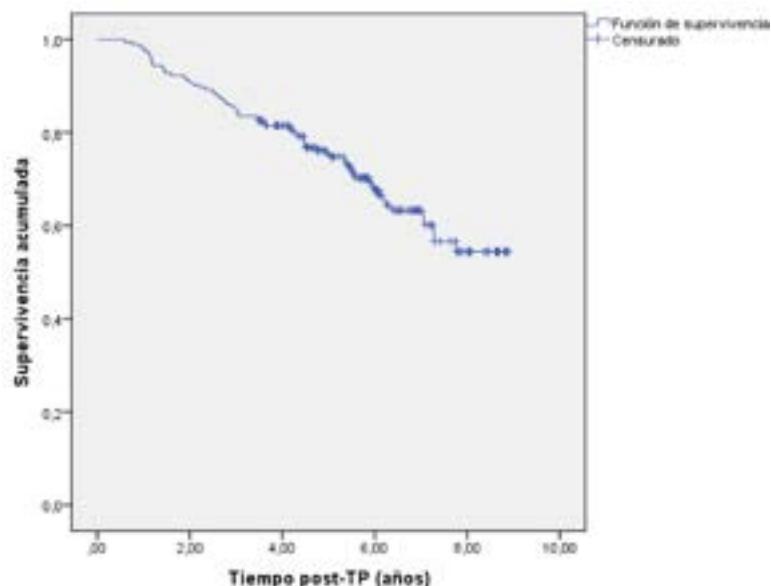


Figura 9. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia post-TP.

6.3. Cuantificación y análisis de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus

Para cada uno de los 195 pacientes que conforman la muestra de estudio se registraron todas las determinaciones de concentración en sangre de tacrolimus disponibles entre el mes 3 y el mes 12 post-TP, excluyéndose aquellas correspondientes a ingresos hospitalarios (para evitar la posible fuente de variabilidad condicionada por inestabilidad clínica o modificación de la medicación concomitante).

En las Tablas 34 y 35 se muestra información sobre los cálculos realizados en cada uno de los 195 pacientes. Cada uno de los cálculos fue realizado por duplicado:

- utilizando los valores de las concentraciones valle de tacrolimus (CO_{TAC})
- utilizando los valores obtenidos tras normalizar cada una de esas concentraciones valle con la dosis específica de tacrolimus pautada (índice nivel dosis, IND_{TAC})

Tabla 34. Información por paciente relativa a la monitorización terapéutica de tacrolimus (cálculos empleando las $C0_{TAC}$ /paciente) durante el periodo mes 3 – mes 12 post-TP.

Nº determinaciones $C0_{TAC}$ /paciente	10 (RIC: 8-11)
Concentraciones $C0_{TAC}$ /paciente	$12,07 \pm 1,26 \mu\text{g/L}$

ABREVIATURAS DE LA TABLA: $C0_{TAC}$: nivel predosis o valle de tacrolimus; **RIC**: rango intercuartílico; **TP**: trasplante pulmonar

Tabla 35. Información por paciente relativa a la monitorización terapéutica de tacrolimus (cálculos empleando los IND_{TAC} /paciente) durante el periodo mes 3 – mes 12 post-TP.

Nº determinaciones IND_{TAC} /paciente	10 (RIC: 8-11)
IND_{TAC} /paciente	1,79 (RIC: 1,28 – 2,53)

ABREVIATURAS DE LA TABLA: IND_{TAC} : índice nivel/dosis de tacrolimus; **RIC**: rango intercuartílico; **TP**: trasplante pulmonar

Posteriormente, para el total de la muestra (N=195) se realizó el cálculo de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus, empleando diferentes formas de medición: DE, CV y DMA (Ver Tablas 36 y 37 con información relativa a los cálculos empleando las $C0_{TAC}$ y los IND_{TAC}).

Tabla 36. Información relativa a la variabilidad intrapaciente en la monitorización terapéutica de tacrolimus (cálculos empleando las $C0_{TAC}$ /paciente) durante el periodo mes 3 – mes 12 post-TP.

DE de las $C0_{TAC}$ /paciente	2,45 (RIC: 1,86 – 3,17)
CV (%) de las $C0_{TAC}$ /paciente	$21,76 \pm 8,17$
DMA (%) de las $C0_{TAC}$ /paciente	$16,47 \pm 6,20$

ABREVIATURAS DE LA TABLA: $C0_{TAC}$: nivel predosis o valle de tacrolimus; **CV**: coeficiente de variación; **DE**: desviación estándar; **DMA**: desviación media absoluta; **RIC**: rango intercuartílico; **TP**: trasplante pulmonar

Tabla 37. Información relativa a la variabilidad intrapaciente en la monitorización terapéutica de tacrolimus (cálculos empleando los IND_{TAC} /paciente) durante el periodo mes 3 – mes 12 post-TP.

DE de los IND_{TAC} /paciente	0,37 (RIC: 0,23 – 0,60)
CV (%) de los IND_{TAC} /paciente	20,26 (RIC: 15,73 – 29,77)
DMA (%) de los IND_{TAC} /paciente	15,49 (RIC: 11,96 – 23,33)

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **CV**: coeficiente de variación; **DE**: desviación estándar; **DMA**: desviación media absoluta; IND_{TAC} : índice nivel/dosis de tacrolimus; **RIC**: rango intercuartílico; **TP**: trasplante pulmonar

Tal y como se describió en el apartado de Pacientes y Métodos, para calcular la variabilidad intrapaciente de tacrolimus se emplearon diferentes medidas: DE, CV y DMA.

Para cada una de estas formas de cuantificación, los receptores fueron categorizados en dos grupos: baja variabilidad o alta variabilidad intrapaciente de tacrolimus.

El punto de corte en el caso de la DE se estableció en 2, de acuerdo con lo expuesto en diferentes estudios realizados en el ámbito de trasplante, que han sido previamente comentados.

El punto de corte para el CV y la DMA se fijó en el valor promedio resultante de cada una de estas medidas, de acuerdo también con lo expuesto en diferentes trabajos publicados. Para ambos casos se realizaron los cálculos empleando también un ajuste de cada $C_{0,TAC}$ por su dosis correspondiente ($C_{0,TAC}$ /dosis o índice nivel dosis, IND_{TAC}).

En los siguientes subapartados se describen los resultados obtenidos empleando estas diferentes medias de cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus.

6.3.1. Empleo de la DE como medida de variabilidad intrapaciente de tacrolimus

Se empleó un punto de corte en línea con el ya empleado en diferentes estudios realizados, para clasificar a los pacientes en dos grupos, los de baja variabilidad ($DE < 2$) y los de alta variabilidad ($DE \geq 2$) (Ver Figura 10). Los cálculos se realizaron empleando únicamente las CO, en consonancia con lo descrito en la literatura en relación a esta medida de variabilidad intrapaciente de tacrolimus ^{246, 283, 287, 291, 294, 301}.



Figura 10. Quantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus usando la DE.

En la Tabla 38 se muestran los datos demográficos basales y los antecedentes médicos previos al TP de los pacientes de la muestra, clasificados en el grupo de baja y alta variabilidad según la DE para CO, no observándose diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 38. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus usando la DE - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Muestra de estudio (N=195)	DE usando C0			<i>p</i>
	Baja variabilidad DE <2	Alta variabilidad DE ≥2		
	n=56	n=139		
Sexo asignado al nacimiento, n (%)				
. hombre	131 (67,18%)	35 (62,50%)	96 (69,06%)	0,377
Edad en el momento del TP (años)	58,99 (50,50 – 62,28)	57,88 (49,48 – 62,08)	59,22 (51,59 – 62,29)	0,578
Etnia, n (%)				
. europea	185 (94,87%)	55 (98,21%)	130 (93,53%)	0,730
. latinoamericana	5 (2,56%)	1 (1,79%)	4 (2,88%)	
. árabe	4 (2,05%)	0 (0,00%)	4 (2,88%)	
. africana	1 (0,51%)	0 (0,00%)	1 (0,72%)	
IMC (kg/m²)	24,70 ± 3,59	24,19 ± 3,61	24,90 ± 3,57	0,214
Hábito tabáquico, n (%)				
. nunca fumador	47 (24,10%)	15 (26,79%)	32 (23,02%)	0,578
. ex-fumador	148 (75,90%)	41 (73,21%)	107 (76,98%)	
HTA pre-TP, n (%)	38 (19,49%)	10 (17,86%)	28 (20,14%)	0,801
DM pre-TP, n (%)	18 (9,23%)	7 (12,50%)	11 (7,91%)	0,317
Hipercolesterolemia pre-TP, n (%)	51 (26,15%)	17 (30,36%)	34 (24,46%)	0,397
Hiperuricemia, n (%)	7 (3,59%)	2 (3,57%)	5 (3,60%)	1,000

ABREVIATURAS DE LA TABLA: DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; TP: trasplante pulmonar

Tampoco se observaron diferencias entre los grupos en cuanto al tipo de TP y el motivo de trasplante, el riesgo de padecer infección por CMV según el emparejamiento D/R o el tratamiento inmunosupresor de inducción con basiliximab (Tabla 39).

Tabla 39. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus usando la DE - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Muestra de estudio (N=195)	DE usando C0			P
	Baja variabilidad DE <2	Alta variabilidad DE ≥2		
	n=56	n=139		
Tipo de TP, n (%)				
. bipulmonar	142 (72,82%)	42 (75,00%)	100 (71,94%)	0,857
Patología de base, n (%)				
. EPID	98 (50,26%)	31 (55,36%)	67 (48,20%)	
. EPOC	65 (33,33%)	17 (30,36%)	48 (34,53%)	
. Bronquiectasias/Fibrosis quística	20 (10,26%)	6 (10,71%)	14 (10,07%)	0,867
. HAP	8 (4,10%)	4 (7,14%)	4 (2,88%)	
. Otros	2 (1,03%)	1 (1,79%)	1 (0,72%)	
. Re-TP	2 (1,03%)	0 (0,00%)	2 (1,44%)	
Tipo de emparejamiento CMV, n (%)				
. Alto riesgo: D(+)/R(-)	33 (16,92%)	11 (19,64%)	22 (15,83%)	
. Riesgo medio: D (+/-)/R(+)	156 (80,00%)	44 (78,57%)	112 (80,58%)	0,699
. Riesgo bajo: D (-)/R(-)	6 (3,08%)	1 (1,79%)	5 (3,59%)	
Inducción con basiliximab, n (%)	158 (81,03%)	43 (76,79%)	115 (82,73%)	0,278

ABREVIATURAS DE LA TABLA: CMV: citomegalovirus; D: donante; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HAP: hipertensión arterial pulmonar; R: receptor; TP: trasplante pulmonar

Respecto a la evolución del TP en ambos grupos, de baja o alta variabilidad en base a la DE (tomando 2 como punto de corte), no hubo diferencias al analizar los diferentes eventos relacionados con la evolución del injerto (DPI, RA o DCI), a excepción de la proporción de TP que presentaron 2 o más rechazos agudos, que fue significativamente superior en los pacientes con alta variabilidad respecto a los de baja variabilidad (30,22% *versus* 16,07% respecto a los pacientes con RA; $p=0,019$) (Tabla 40). No hubo diferencias significativas en la proporción de TP que mostraron carga viral positiva para CMV, ni en los que presentaron eventos relacionados con la toxicidad de tacrolimus (HTA, DM, hipercolesterolemia, hiperuricemia, deterioro de función renal o neoplasia). La mortalidad fue similar en ambos grupos.

Tabla 40. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus usando la DE - Datos relacionados con la evolución post-TP.

Muestra de estudio (N=195)	DE usando C0			P
	Baja variabilidad DE <2	Alta variabilidad DE ≥2		
	n=56	n=139		
DPI, n (%)	44 (22,56%)	12 (21,43%)	32 (23,02%)	0,810
Carga viral CMV (+) post-TP, n (%)	103 (52,82%)	31 (55,36%)	72 (51,80%)	0,652
Rechazo agudo, n (%)	112 (57,44%)	32 (57,14%)	80 (57,55%)	0,958
≥2 rechazos agudos, n (%)	51 (26,15%)	9 (16,07%)	42 (30,22%)	0,019
DCI, n (%)	68 (34,87%)	22 (39,29%)	46 (30,22%)	0,412
HTA post-TP, n (%)	59 (37,58%)*	22 (39,29%)	37 (26,62%)	0,081
DM post-TP, n (%)	55 (31,07%)*	18 (32,14%)	37 (26,62%)	0,314
Hipercolesterolemia post-TP, n (%)	95 (65,97%)*	25 (44,64%)	70 (50,36%)	0,773
Hiperuricemia post-TP, n (%)	39 (20,74%)*	11 (19,64%)	28 (20,14%)	0,936
Deterioro de función renal post-TP, n (%)	162 (83,94%)*	48 (85,71%)	114 (82,01%)	0,533
Desarrollo de neoplasia post-TP, n (%)	35 (17,95%)	13 (23,21%)	22 (15,83%)	0,224
Exitus, n (%)	65 (33,33%)	18 (32,14%)	47 (33,81%)	0,823

ABREVIATURAS DE LA TABLA: CMV: citomegalovirus; DCI: disfunción crónica del injerto; DM: diabetes mellitus; DPI: disfunción primaria del injerto; HTA: hipertensión arterial; TP: trasplante pulmonar

*El porcentaje de receptores de TP que desarrollan cada uno de esos eventos en el post-TP se calculó respecto a la cifra de receptores susceptibles de desarrollar cada uno de esos eventos: 157 para HTA, 177 para DM, 144 para hipercolesterolemia, 188 para hiperuricemia y 193 para deterioro de función renal.

Es importante reseñar que en la muestra de estudio los receptores con diagnóstico de 2 o más episodios de rechazo agudo en el post-TP presentaron una menor supervivencia global, tal y como se muestra en la Figura 11, siendo esta diferencia significativa desde el punto de vista estadístico ($p=0,012$).

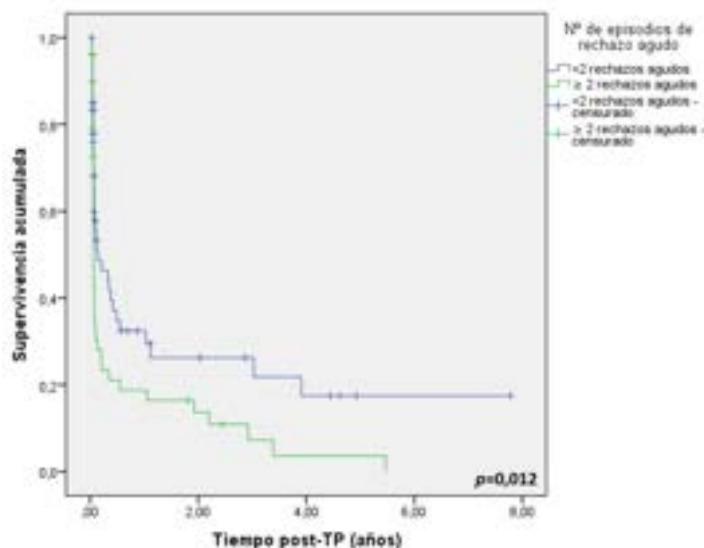


Figura 11. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia post-TP en función del número de rechazos agudos ($p=0,012$).

A continuación, se muestran los períodos libres de eventos en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada utilizando como punto de corte una $DE \geq 2$ de las CO (Figuras 12 a 15).

Paradójicamente, los pacientes con mayor variabilidad presentaron un mayor tiempo libre de eventos en el caso de la HTA y la DM, aunque en ninguno de los casos se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa entre grupos.

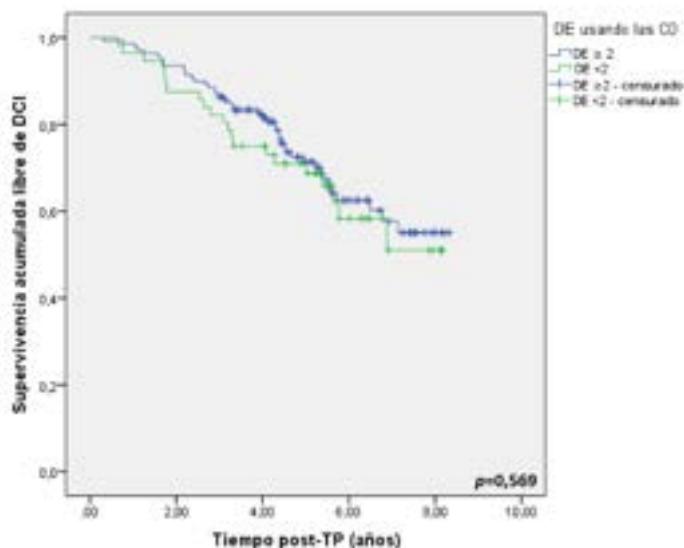


Figura 12. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de DCI en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada utilizando como punto de corte una $DE \geq 2$ usando las CO ($p=0,569$).

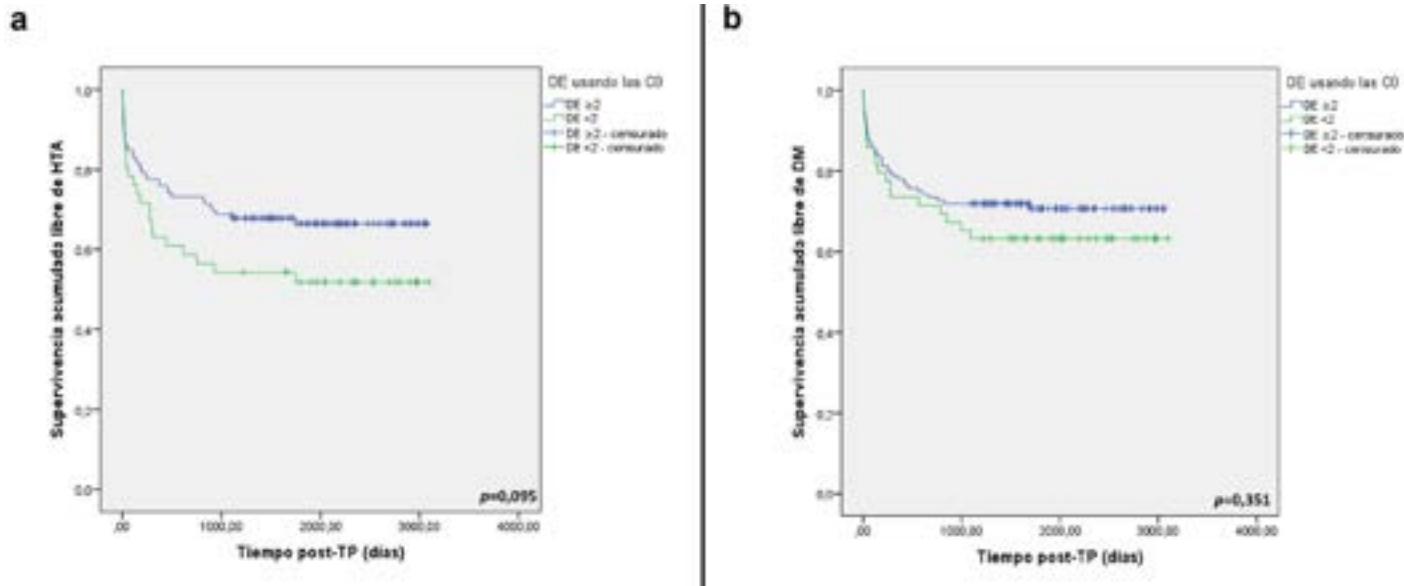


Figura 13. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada utilizando como punto de corte una $DE \geq 2$ usando las C0: a| Supervivencia libre de HTA ($p=0,095$); b| Supervivencia libre de DM ($p=0,351$).

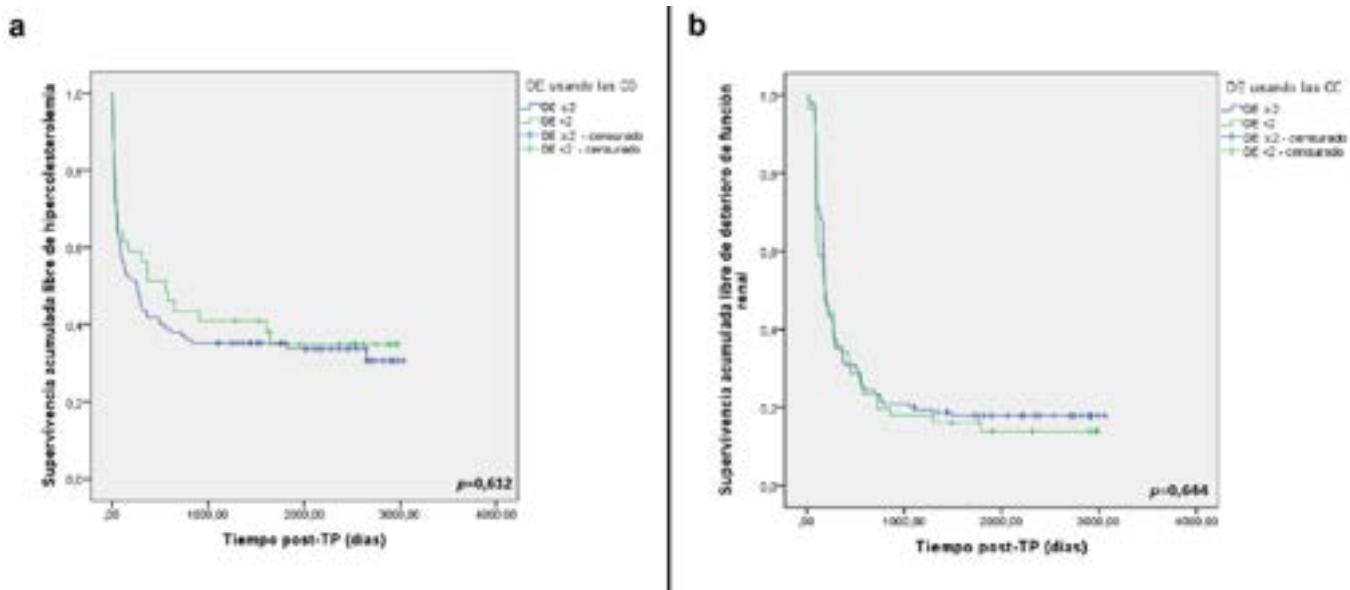


Figura 14. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada utilizando como punto de corte una $DE \geq 2$ usando las C0: a| Supervivencia libre de hipercolesterolemia ($p=0,612$); b| Supervivencia libre de deterioro de función renal ($p=0,644$).

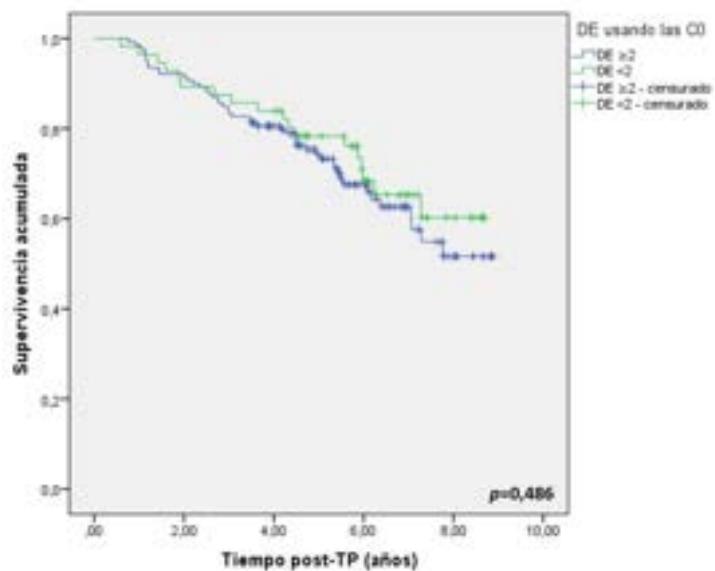


Figura 15. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia post-TP en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada utilizando como punto de corte una $DE \geq 2$ usando las C0 ($p=0,486$).

6.3.2. Empleo del CV (%) como medida de variabilidad intrapaciente de tacrolimus

Como segunda forma de cuantificar la variabilidad intrapaciente se empleó el CV (%), cuyo valor promedio permitió dividir a la muestra en 2 grupos según su alta y baja variabilidad.

Los cálculos se realizaron empleando las CO y también con la corrección de los niveles por la dosis prescrita (IND), tal y como se muestra en la Figura 16.



Figura 16. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus usando el CV (%).

6.3.2.a. CV usando las CO

Las Tablas 41, 42 y 43 muestran la clasificación en grupos al emplear las CO para el cálculo del CV.

En relación a las características basales y a los datos relativos al proceso del TP no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en función de si los pacientes pertenecen al grupo de alta o baja variabilidad.

Tabla 41. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con el CV (%) usando las C0 - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Muestra de estudio (N=195)	CV (%) usando C0			<i>p</i>
	Baja variabilidad CV <21,76%	Alta variabilidad CV ≥21,76%		
	n=111	n=84		
Sexo asignado al nacimiento, n (%)				
. hombre	131 (67,18%)	73 (65,77%)	58 (69,05%)	0,629
Edad en el momento del TP (años)	58,99 (50,50 – 62,28)	58,75 (49,99 – 62,11)	59,31 (51,66 – 62,39)	0,765
Etnia, n (%)				
. europea	185 (94,87%)	105 (94,59%)	80 (95,24%)	
. latinoamericana	5 (2,56%)	2 (1,80%)	3 (3,57%)	0,757
. árabe	4 (2,05%)	3 (2,70%)	1 (1,19%)	
. africana	1 (0,51%)	1 (0,90%)	0	
IMC (kg/m²)	24,70 ± 3,59	24,37 ± 3,96	25, 13 ± 2,99	0,126
Hábito tabáquico, n (%)				
. nunca fumador	47 (24,10%)	27 (24,32%)	20 (23,81%)	
. ex-fumador	148 (75,90%)	84 (75,68%)	64 (76,19%)	0,934
HTA pre-TP, n (%)	38 (19,49%)	22 (19,82%)	16 (19,05%)	0,982
DM pre-TP, n (%)	18 (9,23%)	11 (9,91%)	7 (8,33%)	0,706
Hipercolesterolemia pre-TP, n (%)	51 (26,15%)	32 (28,83%)	19 (22,62%)	0,329
Hiperuricemia, n (%)	7 (3,59%)	5 (4,50%)	2 (2,38%)	0,701

ABREVIATURAS DE LA TABLA: DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; TP: trasplante pulmonar

Tabla 42. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con el CV (%) usando las C0 - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Muestra de estudio (N=195)	CV (%) usando C0			<i>p</i>
	Baja variabilidad CV <21,76%	Alta variabilidad CV ≥21,76%		
	n=111	n=84		
Tipo de TP, n (%)				
. bipulmonar	142 (72,82%)	79 (71,17%)	63 (75,00%)	0,465
Patología de base, n (%)				
. EPID	98 (50,26%)	52 (46,85%)	46 (54,76%)	
. EPOC	65 (33,33%)	37 (33,33%)	28 (33,33%)	
. Bronquiectasias/Fibrosis quística	20 (10,26%)	11 (9,91%)	9 (10,71%)	0,911
. HAP	8 (4,10%)	5 (4,50%)	3 (3,57%)	
. Otros	2 (1,03%)	2 (1,80%)	0 (0,00%)	
. Re-TP	2 (1,03%)	1 (0,90%)	1 (1,19%)	
Tipo de emparejamiento CMV, n (%)				
. Alto riesgo: D(+)/R(-)	33 (16,92%)	22 (19,82%)	11 (13,10%)	
. Riesgo medio: D (+/-)/R(+)	156 (80,00%)	88 (79,28%)	68 (80,95%)	0,081
. Riesgo bajo: D (-)/R(-)	6 (3,08%)	1 (0,90%)	5 (5,95%)	
Inducción con basiliximab, n (%)	158 (81,03%)	91 (81,98%)	67 (79,76%)	0,578

ABREVIATURAS DE LA TABLA: CMV: citomegalovirus; D: donante; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HAP: hipertensión arterial pulmonar; R: receptor; TP: trasplante pulmonar

Sin embargo, respecto a la evolución post-TP hay dos variables para las que se observan diferencias (Tabla 43). Por una parte, la detección de carga viral positiva para CMV ($p=0,033$) y, por otra parte, el desarrollo de deterioro de función renal ($p=0,026$), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Ambos eventos se desarrollan con más frecuencia en los pacientes clasificados de baja variabilidad.

Tabla 43. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con el CV (%) usando las C0 - Datos relacionados con la evolución post-TP.

Muestra de estudio (N=195)	CV (%) usando C0			<i>p</i>
	Baja variabilidad CV <21,76%	Alta variabilidad CV ≥21,76%		
	n=111	n=84		
DPI, n (%)	44 (22,56%)	24 (21,62%)	20 (23,81%)	0,717
Carga viral CMV (+) post-TP, n (%)	103 (52,82%)	66 (59,46%)	37 (44,05%)	0,033
Rechazo agudo, n (%)	112 (57,44%)	67 (60,36%)	45 (53,57%)	0,342
≥2 rechazos agudos, n (%)	51 (26,15%)	28 (25,23%)	23 (27,38%)	0,332
DCI, n (%)	68 (34,87%)	40 (36,04%)	28 (33,33%)	0,695
HTA post-TP, n (%)	59 (37,58%)*	39 (35,14%)	20 (23,81%)	0,073
DM post-TP, n (%)	55 (31,07%)*	31 (27,93%)	24 (28,57%)	0,981
Hipercolesterolemia post-TP, n (%)	95 (65,97%)*	54 (48,65%)	41 (48,81%)	0,506
Hiperuricemia post-TP, n (%)	39 (20,74%)*	20 (18,02%)	19 (22,62%)	0,471
Deterioro de función renal post-TP, n (%)	162 (83,94%)*	98 (88,29%)	64 (76,19%)	0,026
Desarrollo de neoplasia post-TP, n (%)	35 (17,95%)	21 (18,92%)	14 (16,67%)	0,685
Exitus, n (%)	65 (33,33%)	38 (34,23%)	27 (32,14%)	0,759

ABREVIATURAS DE LA TABLA: CMV: citomegalovirus; DCI: disfunción crónica del injerto; DM: diabetes mellitus; DPI: disfunción primaria del injerto; HTA: hipertensión arterial; TP: trasplante pulmonar

*El porcentaje de receptores de TP que desarrollan cada uno de esos eventos en el post-TP se calculó respecto a la cifra de receptores susceptibles de desarrollar cada uno de esos eventos: 157 para HTA, 177 para DM, 144 para hipercolesterolemia, 188 para hiperuricemia y 193 para deterioro de función renal.

Las Figuras 17 a 20 muestran los períodos libres de eventos en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada utilizando el CV de las C0. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los eventos estudiados, incluyendo la supervivencia global.

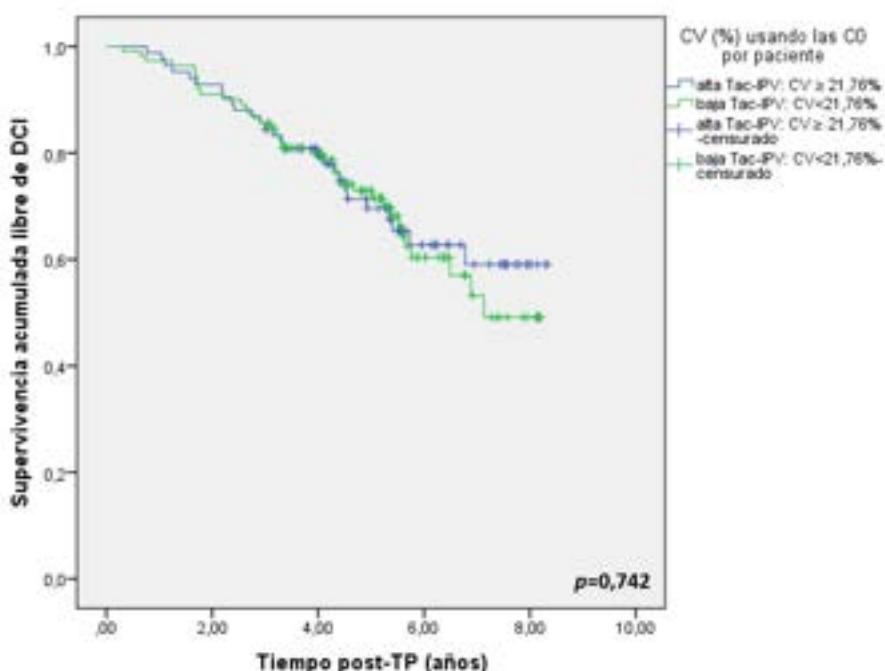


Figura 17. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de DCI en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con el CV (%) usando las CO ($p=0,742$).

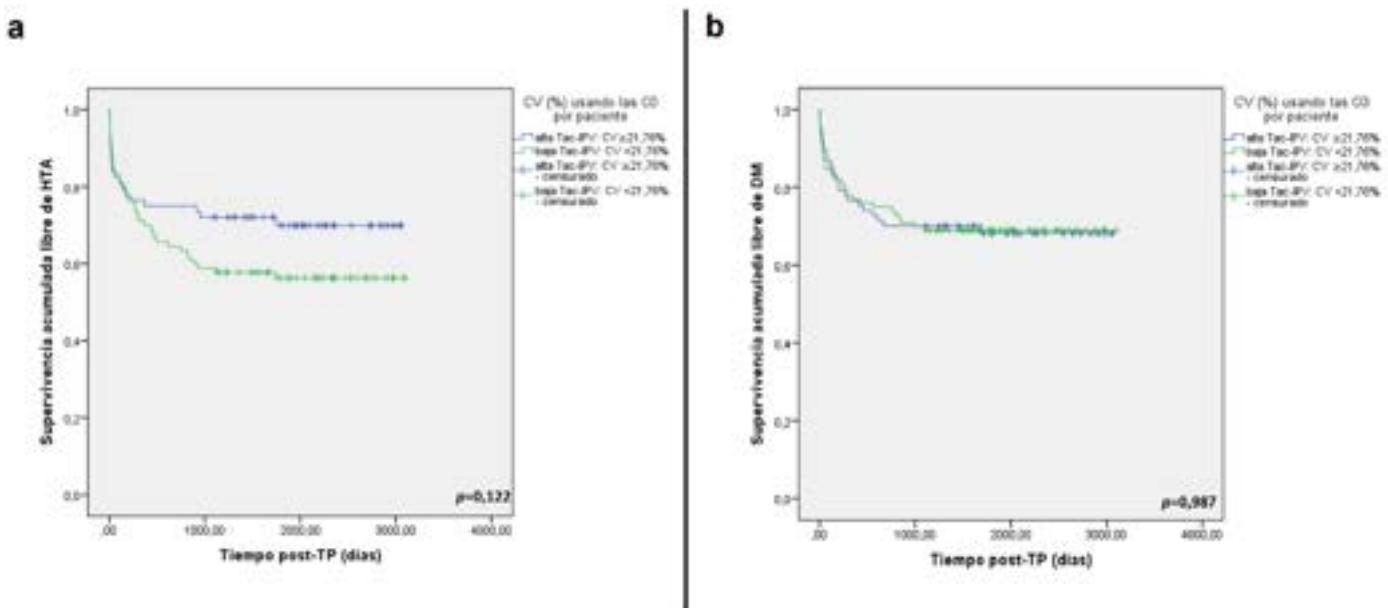


Figura 18. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con el CV (%) usando las CO: a) Supervivencia libre de HTA ($p=0,122$); b) Supervivencia libre de DM ($p=0,987$).

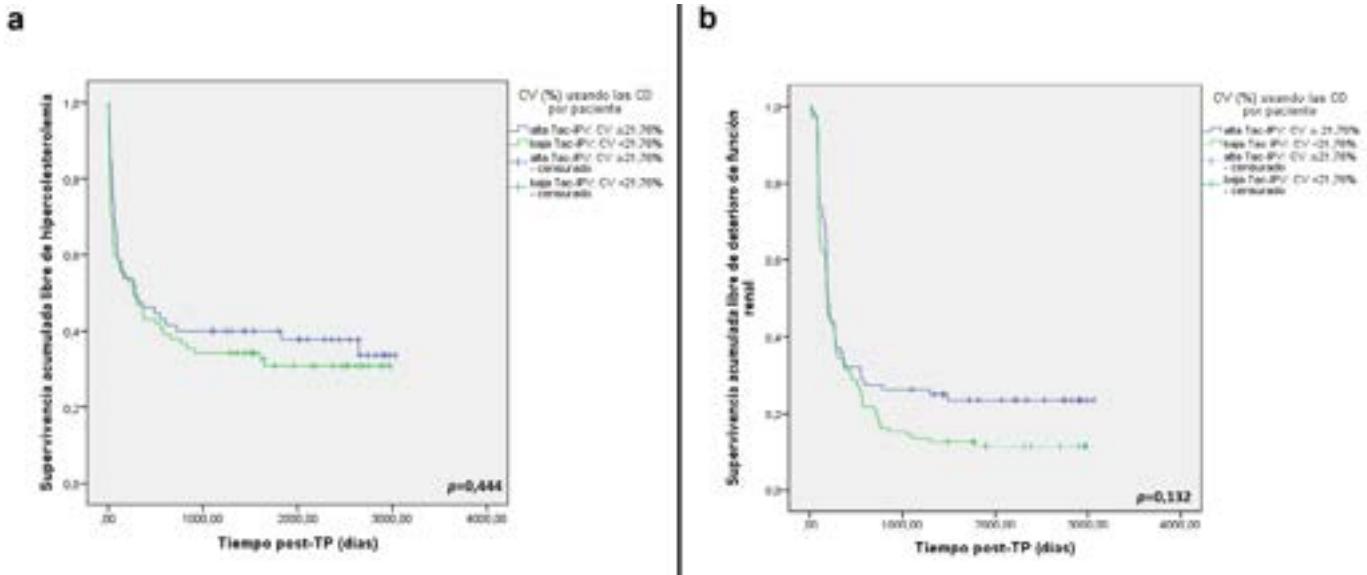


Figura 19. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con el CV (%) usando las CO: a | Supervivencia libre de hipercolesterolemia ($p=0,444$); b | Supervivencia libre de deterioro de función renal ($p=0,132$).

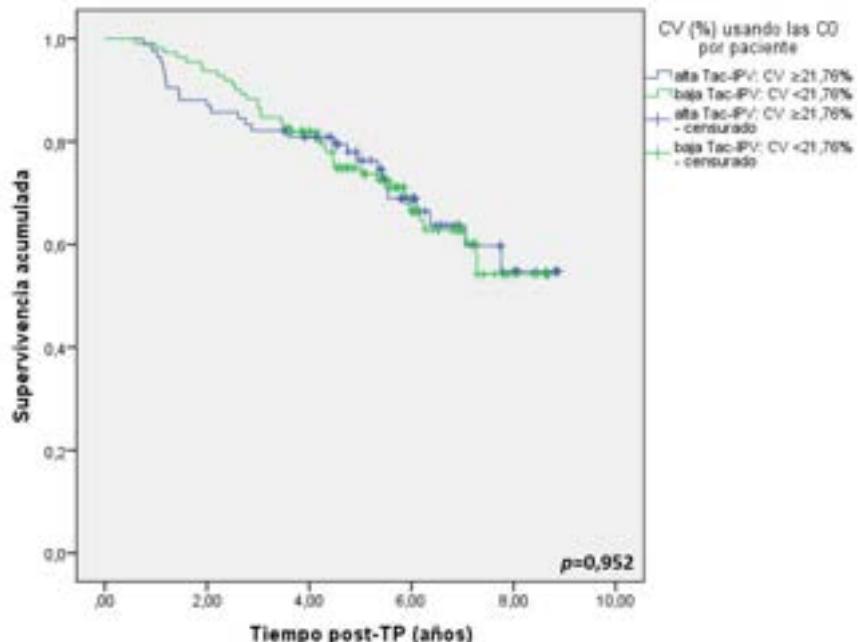


Figura 20. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia post-TP en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con el CV (%) usando las CO ($p=0,952$).

6.3.2.b. CV usando los IND

Las Tablas 44, 45 y 46 muestran la clasificación en grupos al emplear los IND para el cálculo del CV.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características demográficas y antecedentes médicos previos al TP, ni en los datos relativos al proceso del TP y al tratamiento de inducción con basiliximab.

Tabla 44. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con el CV (%) usando los IND - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Muestra de estudio (N=195)	CV (%) usando IND			P
	Baja variabilidad CV <20,26%	Alta variabilidad CV ≥20,26%		
	n=97	n=98		
Sexo asignado al nacimiento, n (%)				
. hombre	131 (67,18%)	68 (70,10%)	63 (64,29%)	0,387
Edad en el momento del TP (años)	58,99 (50,50 – 62,28)	58,99 (50,33 – 62,17)	58,97 (51,16 – 62,45)	0,882
Etnia, n (%)				
. europea	185 (94,87%)	94 (96,91%)	91 (92,86%)	0,268
. latinoamericana	5 (2,56%)	1 (1,03%)	4 (4,08%)	
. árabe	4 (2,05%)	1 (1,03%)	3 (3,06%)	
. africana	1 (0,51%)	1 (1,03%)	0 (0,00%)	
IMC (kg/m²)	24,70 ± 3,59	24,65 ± 3,66	24,74 ± 3,53	0,868
Hábito tabáquico, n (%)				
. nunca fumador	47 (24,10%)	23 (23,71%)	24 (24,49%)	0,899
. ex-fumador	148 (75,90%)	74 (76,29%)	74 (75,51%)	
HTA pre-TP, n (%)	38 (19,49%)	19 (19,59%)	19 (19,39%)	0,828
DM pre-TP, n (%)	18 (9,23%)	11 (11,34%)	7 (7,14%)	0,311
Hipercolesterolemia pre-TP, n (%)	51 (26,15%)	27 (27,84%)	24 (24,49%)	0,595
Hiperuricemia, n (%)	7 (3,59%)	4 (4,12%)	3 (3,06%)	0,721

ABREVIATURAS DE LA TABLA: DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; TP: trasplante pulmonar

Tabla 45. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con el CV (%) usando los IND - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Muestra de estudio (N=195)	CV (%) usando IND			P
	Baja variabilidad CV <20,26%	Alta variabilidad CV ≥20,26%		
	n=97	n=98		
Tipo de TP, n (%)				
. bipulmonar	142 (72,82%)	68 (70,10%)	74 (75,51%)	0,315
Patología de base, n (%)				
. EPID	98 (50,26%)	53 (54,64%)	45 (45,92%)	
. EPOC	65 (33,33%)	29 (29,90%)	36 (36,73%)	
. Bronquiectasias/Fibrosis quística	20 (10,26%)	8 (8,25%)	12 (12,24%)	
. HAP	8 (4,10%)	5 (5,15%)	3 (3,06%)	
. Otros	2 (1,03%)	2 (2,06%)	0 (0,00%)	0,779
. Re-TP	2 (1,03%)	1 (1,03%)	1 (1,02%)	
Tipo de emparejamiento CMV, n (%)				
. Alto riesgo: D(+)/R(-)	33 (16,92%)	17 (17,53%)	16 (16,33%)	
. Riesgo medio: D (+/-)/R(+)	156 (80,00%)	79 (81,44%)	77 (78,57%)	0,323
. Riesgo bajo: D (-)/R(-)	6 (3,08%)	1 (1,03%)	5 (5,10%)	
Inducción con basiliximab, n (%)	158 (81,03%)	77 (79,38%)	81 (82,65%)	0,440

ABREVIATURAS DE LA TABLA: CMV: citomegalovirus; D: donante; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HAP: hipertensión arterial pulmonar; R: receptor; TP: trasplante pulmonar

Sin embargo, sí se apreció que en la evolución post-TP el hecho de haber presentado 2 o más episodios de rechazo agudo era más frecuente en el grupo de alta variabilidad.

De manera paradójica se observó un mayor número de pacientes con desarrollo de neoplasia en el grupo de baja variabilidad, sin que se apreciaran diferencias estadísticamente significativas para el resto de eventos.

Tabla 46. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con el CV (%) usando los IND - Datos relacionados con la evolución post-TP.

Muestra de estudio (N=195)	CV (%) usando IND			P
	Baja variabilidad CV <20,26%	Alta variabilidad CV ≥20,26%		
	n=97	n=98		
DPI, n (%)	44 (22,56%)	25 (25,77%)	19 (19,39%)	0,286
Carga viral CMV (+) post-TP, n (%)	103 (52,82%)	53 (54,64%)	50 (51,02%)	0,613
Rechazo agudo, n (%)	112 (57,44%)	54 (55,67%)	58 (59,18%)	0,620
≥2 rechazos agudos, n (%)	51 (26,15%)	19 (19,59%)	32 (32,65%)	0,034
DCI, n (%)	68 (34,87%)	31 (31,96%)	37 (37,76%)	0,396
HTA post-TP, n (%)	59 (37,58%)*	31 (31,96%)	28 (28,57%)	0,538
DM post-TP, n (%)	55 (31,07%)*	28 (28,87%)	27 (27,55%)	0,678
Hipercolesterolemia post-TP, n (%)	95 (65,97%)*	45 (46,39%)	50 (51,02%)	0,678
Hiperuricemia post-TP, n (%)	39 (20,74%)*	21 (21,65%)	18 (18,37%)	0,539
Deterioro de función renal post-TP, n (%)	162 (83,94%)*	83 (85,57%)	79 (80,61%)	0,356
Desarrollo de neoplasia post-TP, n (%)	35 (17,95%)	23 (23,71%)	12 (12,24%)	0,037
Exitus, n (%)	65 (33,33%)	34 (35,05%)	31 (31,63%)	0,613

ABREVIATURAS DE LA TABLA: CMV: citomegalovirus; DCI: disfunción crónica del injerto; DM: diabetes mellitus; DPI: disfunción primaria del injerto; HTA: hipertensión arterial; TP: trasplante pulmonar

*El porcentaje de receptores de TP que desarrollan cada uno de esos eventos en el post-TP se calculó respecto a la cifra de receptores susceptibles de desarrollar cada uno de esos eventos: 157 para HTA, 177 para DM, 144 para hipercolesterolemia, 188 para hiperuricemia y 193 para deterioro de función renal.

A la hora de evaluar el tiempo libre de eventos en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada utilizando el CV con los IND, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los eventos estudiados (Figuras 21 a 24).

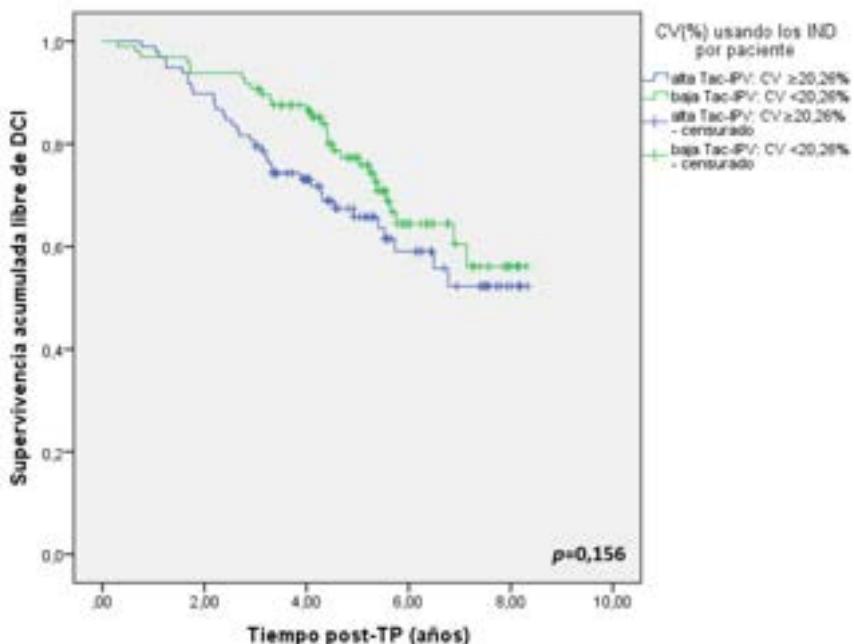


Figura 21. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de DCI en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con el CV (%) usando los IND ($p=0,156$).

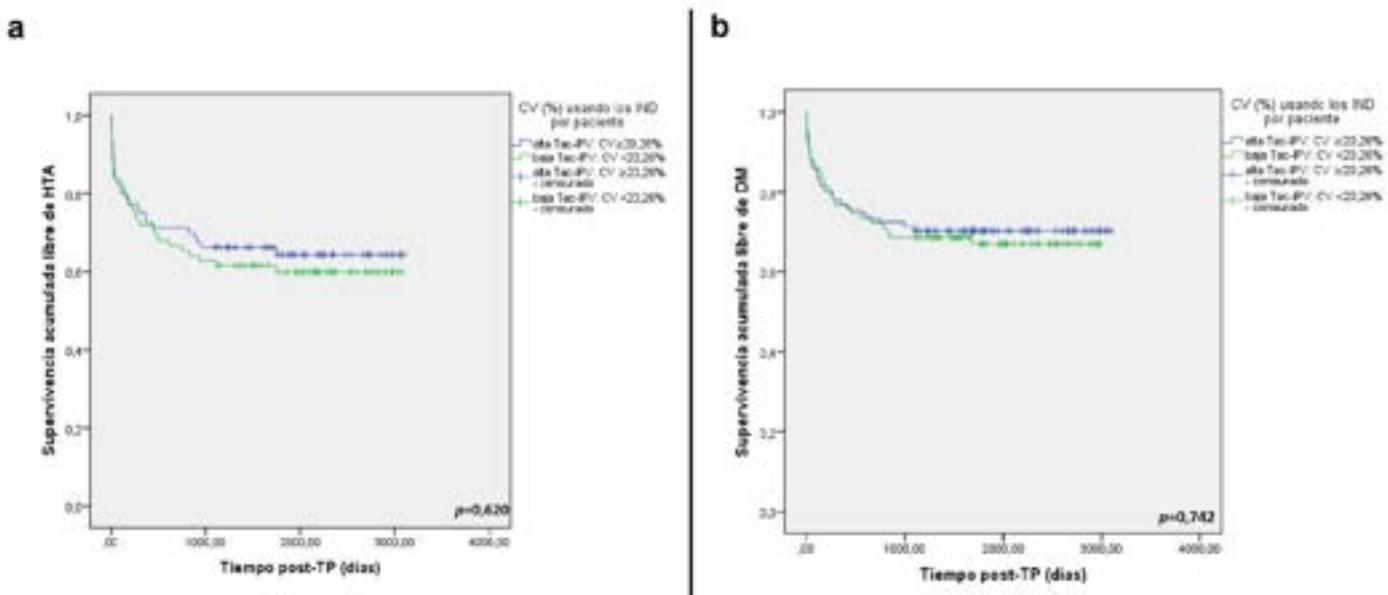


Figura 22. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con el CV (%) usando los IND: a| Supervivencia libre de HTA ($p=0,620$); b| Supervivencia libre de DM ($p=0,742$).

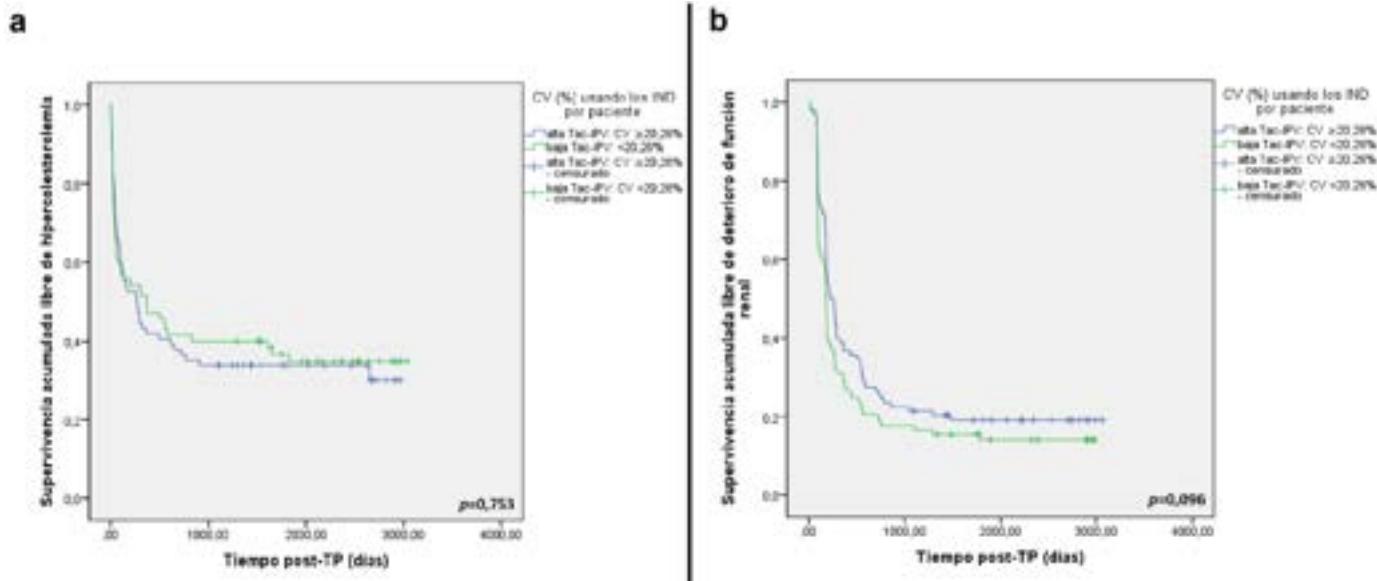


Figura 23. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con el CV (%) usando los IND: a) Supervivencia libre de hipercolesterolemia ($p=0,753$); b) Supervivencia libre de deterioro de función renal ($p=0,096$).

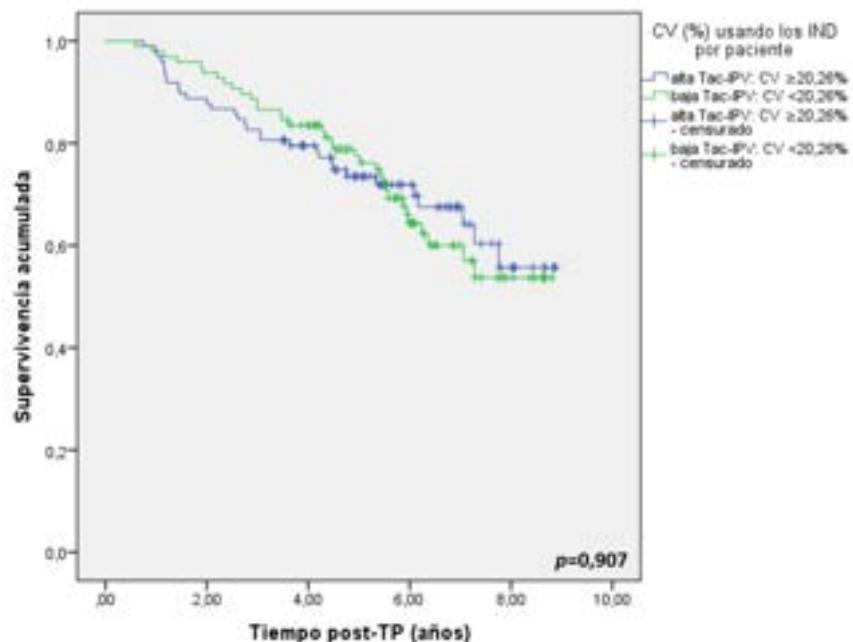


Figura 24. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia post-TP en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con el CV (%) usando los IND ($p=0,907$).

6.3.3. Empleo de la DMA (%) como medida de variabilidad intrapaciente de tacrolimus

La tercera medida de variabilidad intrapaciente utilizada en este estudio fue la DMA, y de nuevo su valor promedio se empleó para dividir a la muestra en 2 grupos, de alta y baja variabilidad. Los cálculos se realizaron empleando las CO y también con la corrección de los niveles por la dosis prescrita, tal y como se muestra en la Figura 25.

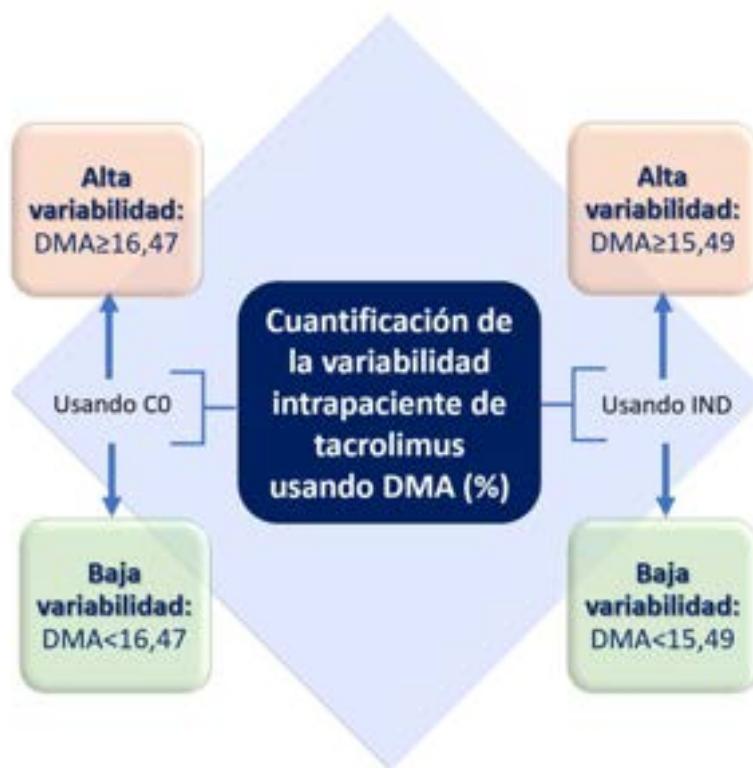


Figura 25. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus usando la DMA (%).

6.3.3.a. DMA usando las CO

Las Tablas 47, 48 y 49 muestran la clasificación en grupos al emplear las CO para el cálculo de la DMA.

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar las características demográficas y antecedentes médicos previos al TP, ni en cuanto a los datos relativos al proceso del TP y realización de tratamiento de inducción.

Tabla 47. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con la DMA (%) usando las C0 - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Muestra de estudio (N=195)	DMA (%) usando C0			P
	Baja variabilidad DMA<16,47%	Alta variabilidad DMA ≥16,47%		
	n=113	n=82		
Sexo asignado al nacimiento, n (%)				
. hombre	131 (67,18%)	75 (66,37%)	56 (68,29%)	0,778
Edad en el momento del TP (años)	58,99 (50,50 – 62,28)	58,41 (49,40 – 62,08)	58,49 (52,84 – 62,45)	0,285
Etnia, n (%)				
. europea	185 (94,87%)	107 (94,69%)	78 (95,12%)	
. latinoamericana	5 (2,56%)	2 (1,77%)	3 (3,66%)	0,707
. árabe	4 (2,05%)	3 (2,65%)	1 (1,22%)	
. africana	1 (0,51%)	1 (0,88%)	0 (0,00%)	
IMC (kg/m²)	24,70 ± 3,59	24,33 ± 3,85	25,20 ± 3,14	0,087
Hábito tabáquico, n (%)				
. nunca fumador	47 (24,10%)	31 (27,43%)	16 (19,51%)	0,202
. ex-fumador	148 (75,90%)	82 (72,57%)	66 (80,49%)	
HTA pre-TP, n (%)	38 (19,49%)	22 (19,47%)	16 (19,51%)	0,870
DM pre-TP, n (%)	18 (9,23%)	12 (10,62%)	6 (7,32%)	0,432
Hipercolesterolemia pre-TP, n (%)	51 (26,15%)	30 (26,55%)	21 (25,61%)	0,883
Hiperuricemia, n (%)	7 (3,59%)	4 (3,54%)	3 (3,66%)	1,000

ABREVIATURAS DE LA TABLA: DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; TP: trasplante pulmonar

Tabla 48. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con la DMA (%) usando las C0 - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Muestra de estudio (N=195)	DMA (%) usando C0			P
	Baja variabilidad DMA<16,47%	Alta variabilidad DMA≥16,47%		
	n=113	n=82		
Tipo de TP, n (%)				
. bipulmonar	142 (72,82%)	80 (70,80%)	62 (75,61%)	0,380
Patología de base, n (%)				
. EPID	98 (50,26%)	53 (46,90%)	45 (54,88%)	
. EPOC	65 (33,33%)	37 (32,74%)	28 (34,15%)	
. Bronquiectasias/Fibrosis quística	20 (10,26%)	12 (10,62%)	8 (9,76%)	0,745
. HAP	8 (4,10%)	7 (6,19%)	1 (1,22%)	
. Otros	2 (1,03%)	2 (1,77%)	0 (0,00%)	
. Re-TP	2 (1,03%)	1 (0,88%)	1 (1,22%)	
Tipo de emparejamiento CMV, n (%)				
. Alto riesgo: D(+)/R(-)	33 (16,92%)	23 (20,35%)	10 (12,20%)	
. Riesgo medio: D (+/-)/R(+)	156 (80,00%)	88 (77,88%)	68 (82,93%)	0,188
. Riesgo bajo: D (-)/R(-)	6 (3,08%)	2 (1,77%)	4 (4,88%)	
Inducción con basiliximab, n (%)	158 (81,03%)	91 (80,53%)	67 (81,71%)	0,959

ABREVIATURAS DE LA TABLA: CMV: citomegalovirus; D: donante; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HAP: hipertensión arterial pulmonar; R: receptor; TP: trasplante pulmonar

Al analizar los datos relativos a la evolución post-TP, únicamente se observó un mayor número de pacientes con detección de carga viral positiva en el post-TP en el grupo de baja variabilidad, hecho que resulta paradójico.

Tabla 49. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con la DMA (%) usando las C0 - Datos relacionados con la evolución post-TP.

Muestra de estudio (N=195)	DMA (%) usando C0			<i>p</i>
	Baja variabilidad DMA<16,47%	Alta variabilidad DMA ≥16,47%		
	n=113	n=82		
DPI, n (%)	44 (22,56%)	23 (20,35%)	21 (25,61%)	0,386
Carga viral CMV (+) post-TP, n (%)	103 (52,82%)	68 (60,18%)	35 (42,68%)	0,016
Rechazo agudo, n (%)	112 (57,44%)	70 (61,95%)	42 (51,22%)	0,135
≥2 rechazos agudos, n (%)	51 (26,15%)	31 (27,43%)	20 (24,39%)	0,732
DCI, n (%)	68 (34,87%)	40 (35,40%)	28 (34,15%)	0,856
HTA post-TP, n (%)	59 (37,58%)*	40 (35,40%)	19 (23,17%)	0,060
DM post-TP, n (%)	55 (31,07%)*	31 (27,43%)	24 (29,27%)	0,900
Hipercolesterolemia post-TP, n (%)	95 (65,97%)*	55 (48,67%)	40 (48,78%)	0,931
Hiperuricemia post-TP, n (%)	39 (20,74%)*	21 (18,58%)	18 (21,95%)	0,557
Deterioro de función renal post-TP, n (%)	162 (83,94%)*	98 (86,73%)	64 (78,05%)	0,111
Desarrollo de neoplasia post-TP, n (%)	35 (17,95%)	22 (19,47%)	13 (15,85%)	0,516
Exitus, n (%)	65 (33,33%)	38 (33,63%)	27 (32,93%)	0,918

ABREVIATURAS DE LA TABLA: CMV: citomegalovirus; DCI: disfunción crónica del injerto; DM: diabetes mellitus; DPI: disfunción primaria del injerto; HTA: hipertensión arterial; TP: trasplante pulmonar

*El porcentaje de receptores de TP que desarrollan cada uno de esos eventos en el post-TP se calculó respecto a la cifra de receptores susceptibles de desarrollar cada uno de esos eventos: 157 para HTA, 177 para DM, 144 para hipercolesterolemia, 188 para hiperuricemia y 193 para deterioro de función renal.

Las Figuras 26 a 29 muestran los períodos libres de eventos en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada utilizando la DMA de las C0. Ninguno de los eventos estudiados mostró diferencias que fuesen significativas desde el punto de vista estadístico.

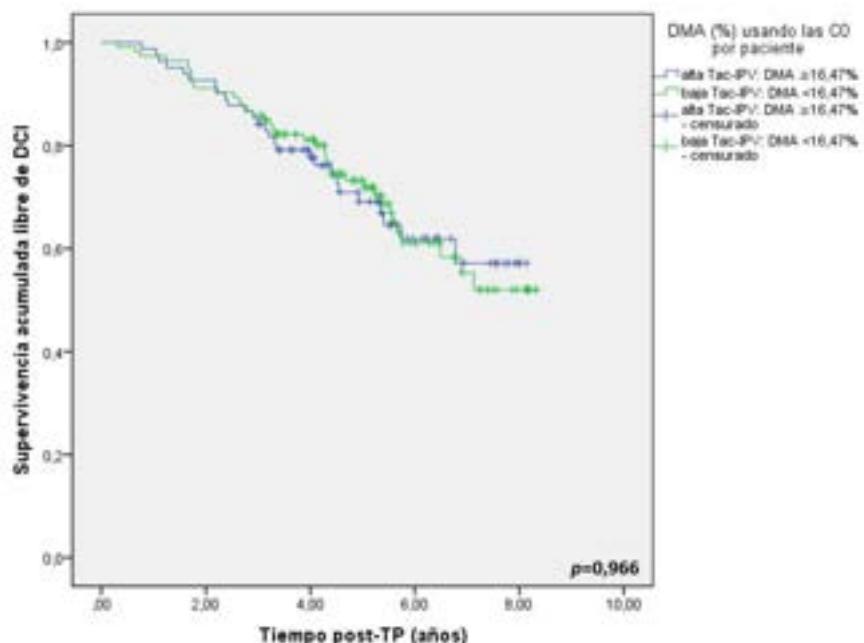


Figura 26. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de DCI en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con la DMA (%) usando las CO ($p=0,966$).

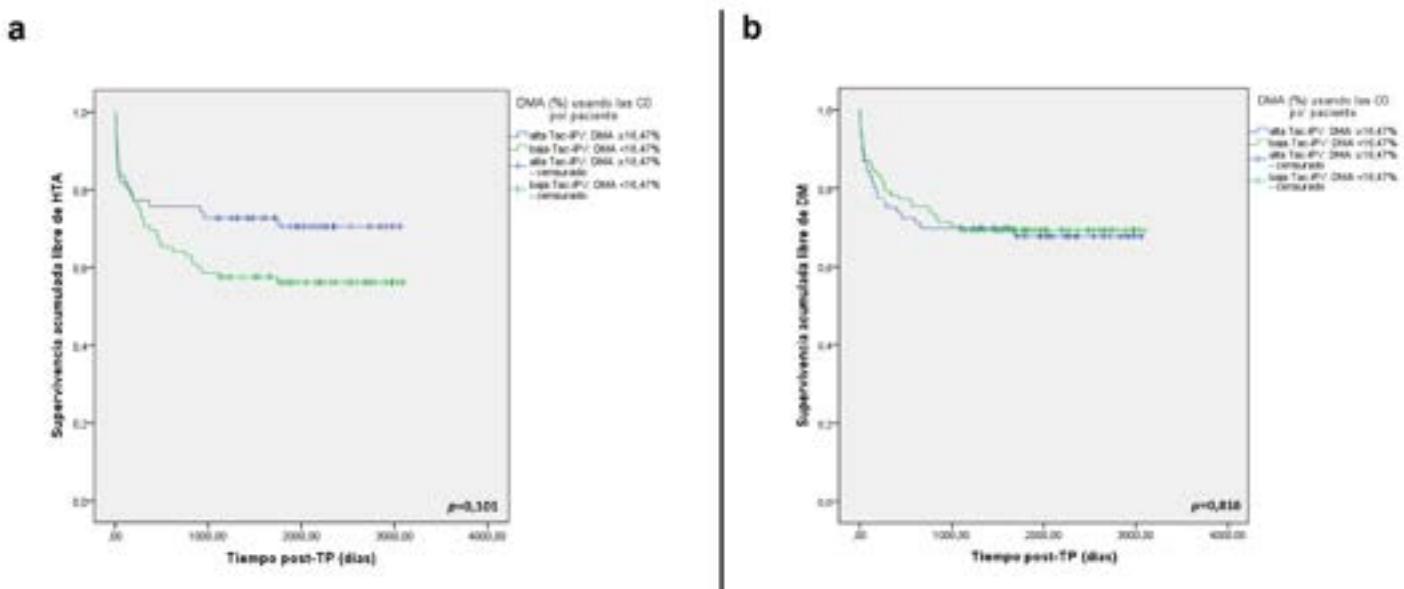


Figura 27. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con la DMA (%) usando las CO: a) Supervivencia libre de HTA ($p=0,101$); b) Supervivencia libre de DM ($p=0,816$).

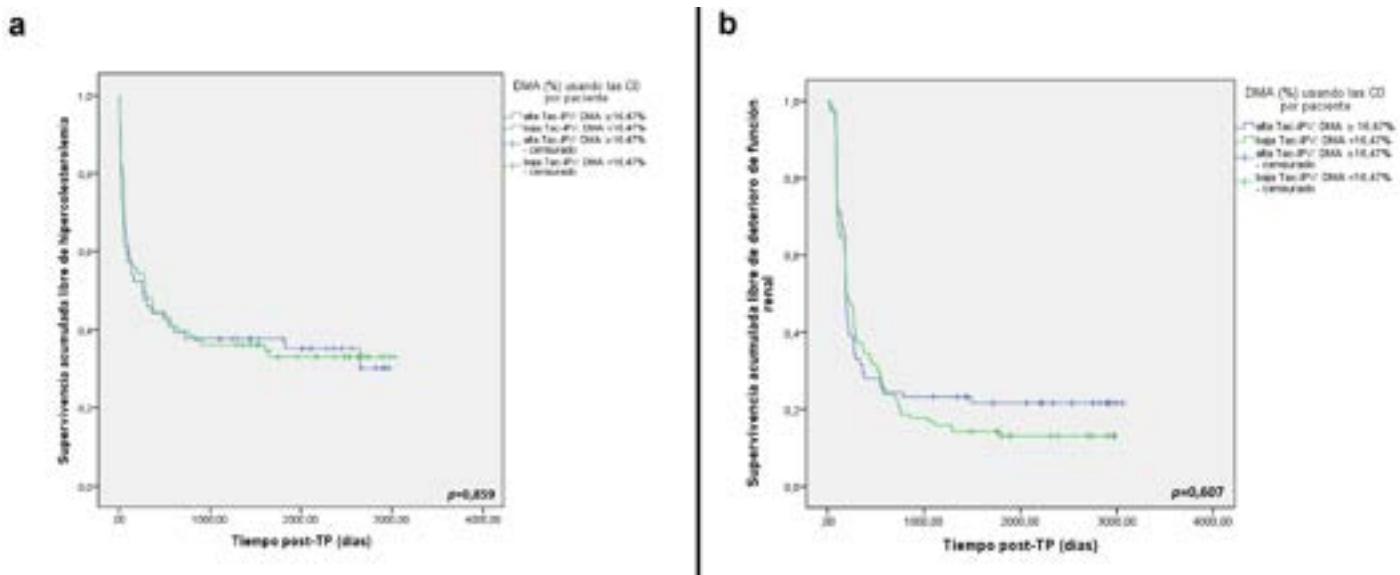


Figura 28. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con la DMA (%) usando las CO: a| Supervivencia libre de hipercolesterolemia ($p=0,859$); b| Supervivencia libre de deterioro de función renal ($p=0,607$).

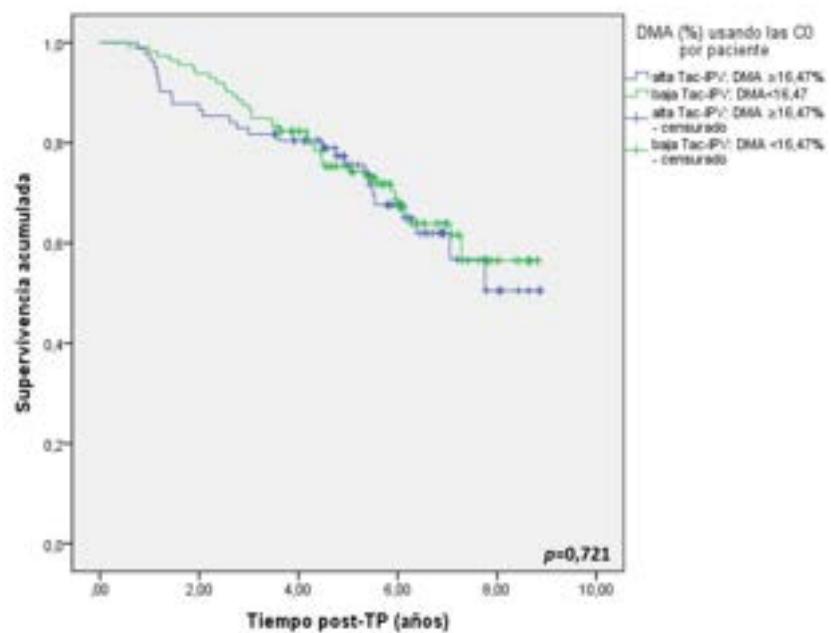


Figura 29. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia post-TP en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con la DMA (%) usando las CO ($p=0,721$).

6.3.3.b. DMA usando los IND

Las Tablas 50, 51 y 52 muestran la clasificación en grupos al emplear los IND para el cálculo de la DMA.

No se observaron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico al comparar las características demográficas y antecedentes médicos previos al TP, los datos relativos al proceso del TP y realización de tratamiento de inducción, y tampoco al comparar los datos relacionados con la evolución post-TP.

Tabla 50. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con la DMA (%) usando los IND - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Muestra de estudio (N=195)	DMA (%) usando IND			P
	Baja variabilidad DMA<15,49%	Alta variabilidad DMA≥15,49%		
	n=97	n=98		
Sexo asignado al nacimiento, n (%)				
. hombre	131 (67,18%)	68 (70,10%)	63 (64,29%)	0,387
Edad en el momento del TP (años)	58,99 (50,50 – 62,28)	55,50 (51,66 – 62,26)	58,61 (49,57 – 62,44)	0,429
Etnia, n (%)				
. europea	185 (94,87%)	93 (95,88%)	92 (93,88%)	0,761
. latinoamericana	5 (2,56%)	2 (2,06%)	3 (3,06%)	
. árabe	4 (2,05%)	1 (1,03%)	3 (3,06%)	
. africana	1 (0,51%)	1 (1,03%)	0 (0,00%)	
IMC (kg/m²)	24,70 ± 3,59	24,87 ± 3,48	24,52 ± 3,70	0,497
Hábito tabáquico, n (%)				
. nunca fumador	47 (24,10%)	23 (23,71%)	24 (24,49%)	0,899
. ex-fumador	148 (75,90%)	74 (76,29%)	74 (75,51%)	
HTA pre-TP, n (%)	38 (19,49%)	21 (21,65%)	17 (17,35%)	0,560
DM pre-TP, n (%)	18 (9,23%)	12 (12,37%)	6 (6,12%)	0,132
Hipercolesterolemia pre-TP, n (%)	51 (26,15%)	29 (29,90%)	22 (22,45%)	0,237
Hiperuricemia, n (%)	7 (3,59%)	4 (4,12%)	3 (3,06%)	0,721

ABREVIATURAS DE LA TABLA: DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; TP: trasplante pulmonar

Tabla 51. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con la DMA (%) usando los IND - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Muestra de estudio (N=195)	DMA (%) usando IND			P
	Baja variabilidad DMA<15,49%	Alta variabilidad DMA≥15,49%		
	n=97	n=98		
Tipo de TP, n (%)				
. bipulmonar	142 (72,82%)	68 (70,10%)	74 (75,51%)	0,315
Patología de base, n (%)				
. EPID	98 (50,26%)	51 (52,58%)	47 (47,96%)	
. EPOC	65 (33,33%)	31 (31,96%)	34 (34,69%)	
. Bronquiectasias/Fibrosis quística	20 (10,26%)	7 (7,22%)	13 (13,27%)	0,667
. HAP	8 (4,10%)	5 (5,15%)	3 (3,06%)	
. Otros	2 (1,03%)	2 (2,06%)	0 (0,00%)	
. Re-TP	2 (1,03%)	1 (1,03%)	1 (1,02%)	
Tipo de emparejamiento CMV, n (%)				
. Alto riesgo: D(+)/R(-)	33 (16,92%)	16 (16,49%)	17 (17,35%)	
. Riesgo medio: D (+/-)/R(+)	156 (80,00%)	80 (82,47%)	76 (77,55%)	0,309
. Riesgo bajo: D (-)/R(-)	6 (3,08%)	1 (1,03%)	5 (5,10%)	
Inducción con basiliximab, n (%)	158 (81,03%)	76 (78,35%)	82 (83,67%)	0,440

ABREVIATURAS DE LA TABLA: CMV: citomegalovirus; D: donante; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HAP: hipertensión arterial pulmonar; R: receptor; TP: trasplante pulmonar

Tabla 52. Cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus con la DMA (%) usando los IND - Datos relacionados con la evolución post-TP.

Muestra de estudio (N=195)	DMA (%) usando IND			<i>p</i>
	Baja variabilidad DMA<15,49%	Alta variabilidad DMA≥15,49%		
	n=97	n=98		
DPI, n (%)	44 (22,56%)	27 (27,84%)	17 (17,35%)	0,080
Carga viral CMV (+) post-TP, n (%)	103 (52,82%)	50 (51,55%)	53 (54,08%)	0,723
Rechazo agudo, n (%)	112 (57,44%)	54 (55,67%)	58 (59,18%)	0,620
≥2 rechazos agudos, n (%)	51 (26,15%)	20 (20,62%)	31 (31,63%)	0,081
DCI, n (%)	68 (34,87%)	32 (32,99%)	36 (36,73%)	0,583
HTA post-TP, n (%)	59 (37,58%)*	31 (31,96%)	28 (28,57%)	0,460
DM post-TP, n (%)	55 (31,07%)*	28 (28,87%)	27 (27,55%)	0,606
Hipercolesterolemia post-TP, n (%)	95 (65,97%)*	43 (44,33%)	52 (53,06%)	0,512
Hiperuricemia post-TP, n (%)	39 (20,74%)*	20 (20,62%)	19 (19,39%)	0,799
Deterioro de función renal post-TP, n (%)	162 (83,94%)*	82 (84,54%)	80 (81,63%)	0,589
Desarrollo de neoplasia post-TP, n (%)	35 (17,95%)	22 (22,68%)	13 (13,27%)	0,087
Exitus, n (%)	65 (33,33%)	34 (35,05%)	31 (31,63%)	0,613

ABREVIATURAS DE LA TABLA: CMV: citomegalovirus; DCI: disfunción crónica del injerto; DM: diabetes mellitus; DPI: disfunción primaria del injerto; HTA: hipertensión arterial; TP: trasplante pulmonar

*El porcentaje de receptores de TP que desarrollan cada uno de esos eventos en el post-TP se calculó respecto a la cifra de receptores susceptibles de desarrollar cada uno de esos eventos: 157 para HTA, 177 para DM, 144 para hipercolesterolemia, 188 para hiperuricemia y 193 para deterioro de función renal.

En las Figuras 30 a 33 se reflejan los periodos libres de eventos en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada utilizando la DMA de los IND. Para ninguno de los eventos estudiados se observaron diferencias estadísticamente significativas.

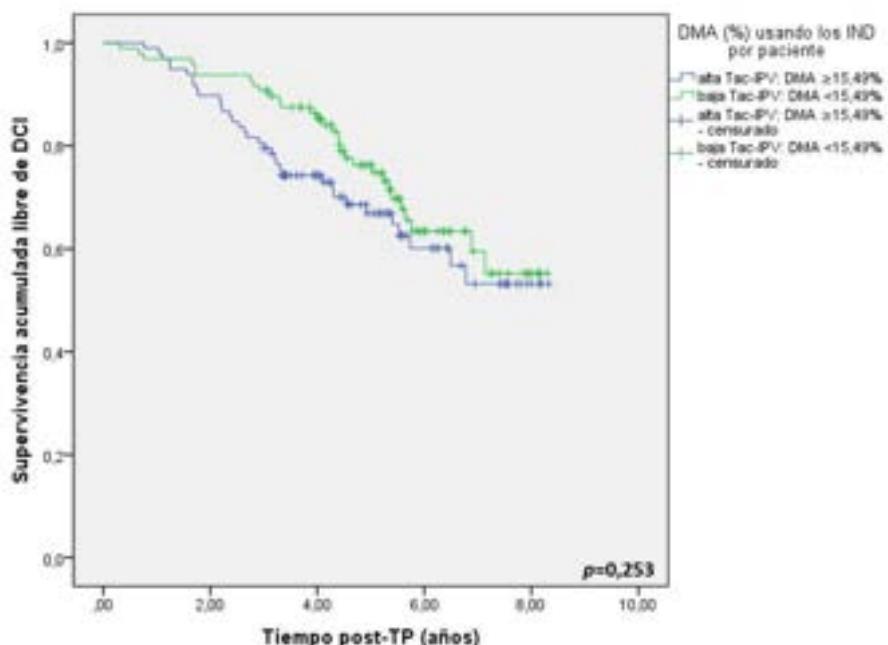


Figura 30. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de DCI en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con la DMA (%) usando los IND ($p=0,253$).

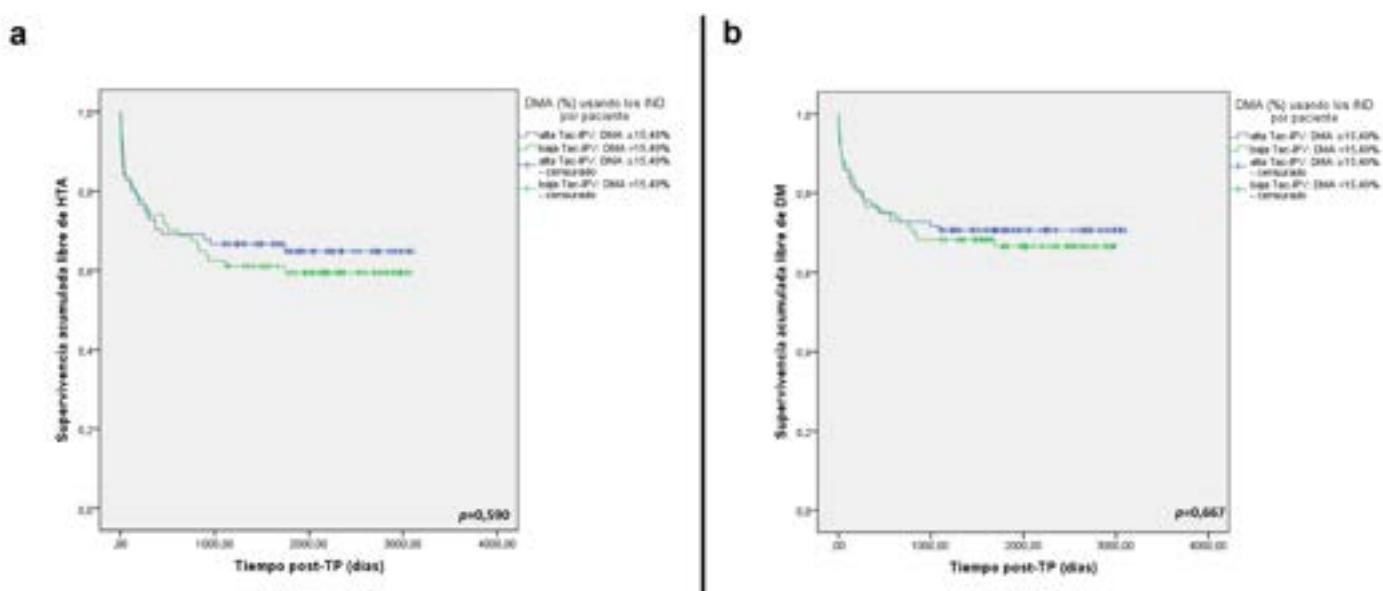


Figura 31. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con la DMA (%) usando los IND: a) Supervivencia libre de HTA ($p=0,590$); b) Supervivencia libre de DM ($p=0,667$).

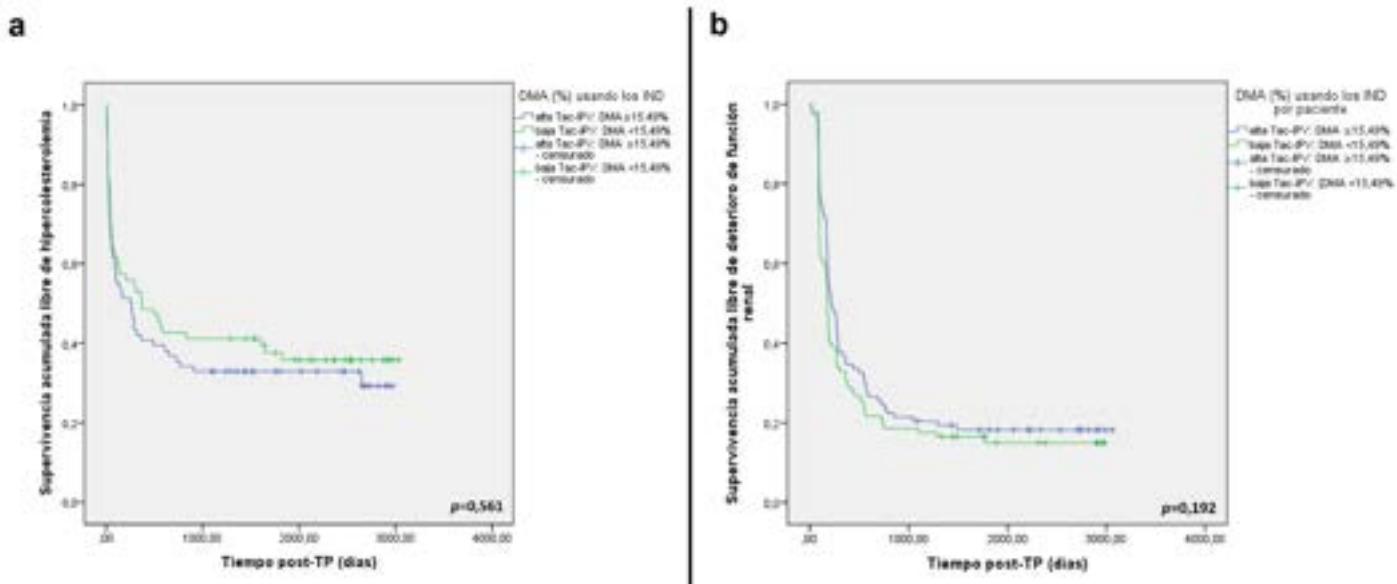


Figura 32. Gráfico de Kaplan-Meier en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con la DMA (%) usando los IND: a| Supervivencia libre de hipercolesterolemia ($p=0,561$); b| Supervivencia libre de deterioro de función renal ($p=0,192$).

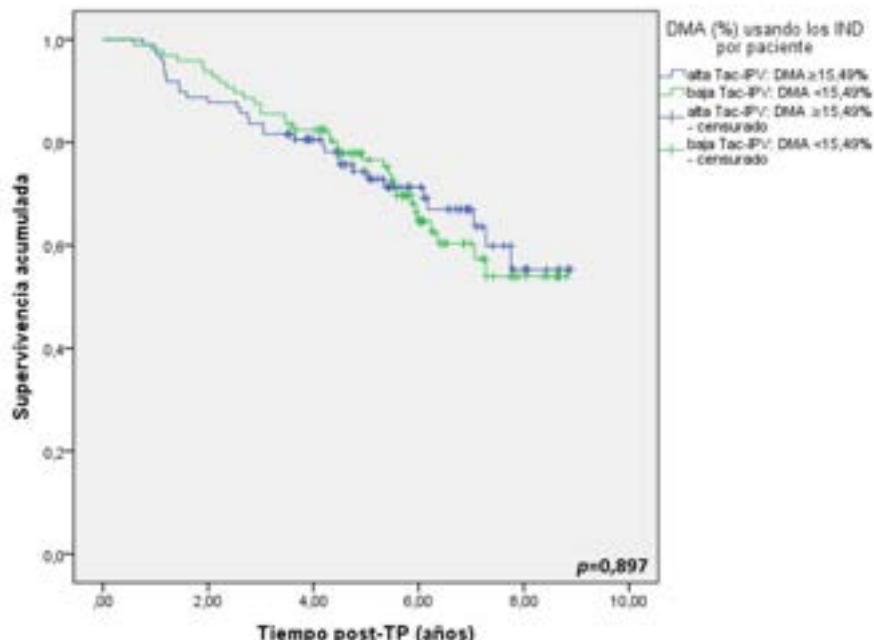


Figura 33. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia post-TP en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus calculada con la DMA (%) usando los IND ($p=0,897$).

6.4. Análisis de regresión para las variables relacionadas con la evolución post-TP

Con el fin de detectar aquellas variables que pudieran mostrar una influencia en el desarrollo de los eventos clínicos de mayor interés en la evolución post-TP de los pacientes (desarrollo de rechazo agudo, desarrollo de DCI, eventos habitualmente relacionados con toxicidad por tacrolimus), se realizó un análisis de regresión incluyendo las diferentes variables del estudio.

6.4.1. Desarrollo de rechazo agudo

Las Tablas 53, 54, 55 y 56 recogen los resultados del análisis de regresión logística binaria para el desarrollo de rechazo agudo en los receptores de TP.

Dado que ninguna variable mostró una relación estadísticamente significativa en el análisis univariante, no se realizó un análisis multivariante.

Tabla 53. Regresión logística binaria para rechazo agudo - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC al 95%	p	OR	IC al 95%	p
Sexo asignado al nacimiento (hombre vs mujer)	0,977	0,534 – 1,790	0,941			
Edad en el momento del TP	0,998	0,972 – 1,025	0,871			
Hábito tabáquico (nunca fumador vs fumador)	1,420	0,721 – 2,797	0,310			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: TP: trasplante pulmonar; vs: versus

Tabla 54. Regresión logística binaria para rechazo agudo - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC al 95%	p	OR	IC al 95%	p
Tipo de TP (unipulmonar vs bipulmonar)	0,859	0,455 – 1,622	0,639			
Trasplante electivo (vs alarma 0)	0,671	0,060 – 7,524	0,746			
Patología de base						
Otros	Ref.	-	-			
EPID	0,585	0,213 – 1,609	0,299			
EPOC	0,764	0,393 – 1,486	0,428			
Bronquiectasias/FQ	1,171	0,268 – 5,115	0,834			
HAP	0,585	0,194 – 1,762	0,341			
Tipo de emparejamiento						
CMV						
Alto riesgo: D(+)/R(-)	Ref.	-	-			
Riesgo medio: D (+/-)/R(+)	2,588	0,460 – 14,550	0,280			
Riesgo bajo: D (-)/R(-)	4,000	0,632 – 25,319	0,141			
Inducción con basiliximab	0,532	0,245 – 1,154	0,110			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **CMV**: citomegalovirus; **D**: donante; **EPID**: enfermedad pulmonar intersticial difusa; **EPOC**: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **FQ**: fibrosis quística; **HAP**: hipertensión arterial pulmonar; **R**: receptor; **TP**: trasplante pulmonar; **vs**: *versus*

Tabla 55. Regresión logística binaria para rechazo agudo - Datos relacionados con la evolución post-TP.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC al 95%	p	OR	IC al 95%	p
DPI	1,249	0,684 – 2,280	0,469			
Carga viral CMV (+) post-TP	1,504	0,850 – 2,662	0,161			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **CMV**: citomegalovirus; **DPI**: disfunción primaria del injerto; **TP**: trasplante pulmonar

Tabla 56. Regresión logística binaria para rechazo agudo - Datos relacionados con la monitorización terapéutica de tacrolimus y su variabilidad intrapaciente.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC al 95%	p	OR	IC al 95%	p
Más de un 50% de niveles situados fuera de rango	0,797	0,412 – 1,541	0,500			
Más de un 40% de niveles situados fuera de rango	0,677	0,376 – 1,217	0,192			
Más de un 30% de niveles situados fuera de rango	0,704	0,390 – 1,270	0,244			
Media de niveles de C0 por paciente	1,114	0,887 – 1,398	0,352			
Media de IND por paciente	1,259	0,988 – 1,604	0,063			
DE de los niveles (usando C0)	0,997	0,752 – 1,322	0,986			
DE de los niveles (usando IND)	1,532	0,953 – 2,462	0,078			
CV de los niveles (usando C0)	0,994	0,960 – 1,030	0,750			
CV de los niveles (usando IND)	1,012	0,995 – 1,030	0,168			
DMA de los niveles (usando C0)	0,990	0,450 – 1,036	0,654			
DMA de los niveles (usando IND)	1,020	0,995 – 1,046	0,116			
CV ≥21,76% (C0)	0,758	0,427 – 1,344	0,343			
CV ≥20,26% (IND)	1,155	0,654 – 2,038	0,620			
DMA ≥16,47% (C0)	0,645	0,363 – 1,147	0,136			
DMA ≥15,49% (IND)	1,155	0,654 – 2,038	0,620			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **C0**: concentración predosis o valle; **CV**: coeficiente de variación; **DCI**: disfunción crónica del injerto; **DE**: desviación estándar; **DMA**: desviación media estándar; **IND**: índice nivel/dosis; **TP**: trasplante pulmonar

6.4.2. Desarrollo de DCI

Las Tablas 57, 58, 59 y 60 recogen los resultados del análisis de regresión de Cox.

Con respecto a las características epidemiológicas, la edad en el momento de TP se relacionó de manera estadísticamente significativa con un mayor riesgo de DCI ($p=0,035$).

Entre los eventos evaluados del seguimiento post-TP, mostraron una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de DCI la detección de carga viral positiva para CMV ($p=0,036$) y la aparición de rechazo agudo ($p=0,001$).

Ninguna de las variables relacionadas con la monitorización de los niveles de tacrolimus, ni con su variabilidad entre los meses 3 y 12 post-TP, mostraron relación con el desarrollo de DCI en el periodo de seguimiento post-TP.

Al realizar el análisis multivariante, se mantuvieron como factores independientes la edad en el momento del trasplante con un HR=1,031 (IC al 95%: 1,004 – 1,059; $p=0,024$) y el desarrollo de rechazo agudo en el seguimiento post-TP, con un HR=2,664 (IC al 95%: 1,494 – 4,752; $p=0,001$).

Tabla 57. Regresión de Cox para DCI pulmonar - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	HR	IC al 95%	p	HR	IC al 95%	p
Sexo asignado al nacimiento (hombre vs mujer)	1,509	0,858 – 2,655	0,153			
Edad en el momento del TP	1,029	1,002 – 1,057	0,035	1,031	1,004 – 1,059	0,024
IMC	0,987	0,923 – 1,056	0,714			
Hábito tabáquico (nunca fumador vs fumador)	0,544	0,284 – 1,042	0,066			
HTA pre-TP	1,209	0,678 – 2,153	0,520			
DM pre-TP	0,970	0,442 – 2,127	0,939			
Hipercolesterolemia pre-TP	1,680	1,003 – 2,815	0,049	-	-	-
Hiperuricemia pre-TP	1,948	0,707 – 5,364	0,197			
Cardiopatía pre-TP	1,024	0,411 – 2,553	0,959			
Osteoporosis pre-TP	1,263	0,709 – 2,251	0,429			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; TP: trasplante pulmonar; vs: versus

Tabla 58. Regresión de Cox para DCI pulmonar - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	HR	IC al 95%	p	HR	IC al 95%	p
Tipo de TP (unipulmonar vs bipulmonar)	1,471	0,885 – 2,447	0,137			
Patología de base						
Otros	Ref.	-	-			
EPID	2,120	0,642 – 6,998	0,218			
EPOC	2,862	0,865 – 9,468	0,085			
Bronquiectasias/FQ	2,001	0,499 – 8,014	0,327			
HAP	1,419	0,237 – 8,497	0,701			
Tipo de emparejamiento						
CMV						
Alto riesgo: D(+)/R(-)	Ref.	-	-			
Riesgo medio: D (+/-)/R(+)	1,840	0,875 – 3,868	0,108			
Riesgo bajo: D (-)/R(-)	0,571	0,069 – 4,385	0,571			
Inducción con basiliximab	1,090	0,604 – 1,967	0,776			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: CMV: citomegalovirus; D: donante; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FQ: fibrosis quística; HAP: hipertensión arterial pulmonar; R: receptor; TP: trasplante pulmonar; vs: versus

Tabla 59. Regresión de Cox para DCI pulmonar - Datos relacionados con la evolución post-TP.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	HR	IC al 95%	p	HR	IC al 95%	p
DPI	1,426	0,819 – 2,483	0,210			
Carga viral CMV (+) post-TP	1,717	1,036 – 2,840	0,036	1,632	0,984 – 2,706	0,058
Rechazo agudo	2,720	1,527 – 4,846	0,001	2,664	1,494 – 4,752	0,001

ABREVIATURAS DE LA TABLA: CMV: citomegalovirus; DCI: disfunción crónica del injerto; DPI: disfunción primaria del injerto; TP: trasplante pulmonar

Tabla 60. Regresión de Cox para DCI pulmonar - Datos relacionados con la monitorización terapéutica de tacrolimus y su variabilidad intrapaciente.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	HR	IC al 95%	p	HR	IC al 95%	p
Más de un 50% de niveles situados fuera de rango	1,050	0,596 – 1,849	0,866			
Más de un 40% de niveles situados fuera de rango	1,352	0,822 – 2,223	0,234			
Más de un 30% de niveles situados fuera de rango	1,210	0,731 – 2,004	0,458			
Media de niveles de CO por paciente	0,892	0,734 – 1,085	0,252			
Media de IND por paciente	1,053	0,892 – 1,242	0,542			
DE de los niveles (usando CO)	1,029	0,812 – 1,302	0,815			
DE de los niveles (usando IND)	0,961	0,756 – 1,222	0,745			
CV de los niveles (usando CO)	1,008	0,979 – 1,037	0,610			
CV de los niveles (usando IND)	0,997	0,983 – 1,011	0,661			
DMA de los niveles (usando CO)	1,019	0,981 – 1,058	0,338			
DMA de los niveles (usando IND)	0,998	0,981 – 1,016	0,864			
CV ≥21,76% (CO)	0,920	0,562 – 1,508	0,742			
CV ≥20,26% (IND)	1,423	0,872 – 2,322	0,158			
DMA ≥16,47% (CO)	1,011	0,617 – 1,655	0,966			
DMA ≥15,49% (IND)	1,328	0,815 – 2,165	0,254			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **CO:** concentración predosis o valle; **CV:** coeficiente de variación; **DCI:** disfunción crónica del injerto; **DE:** desviación estándar; **DMA:** desviación media estándar; **IND:** índice nivel/dosis; **TP:** trasplante pulmonar

6.4.3. Desarrollo de toxicidades tras inicio del tratamiento inmunosupresor

6.4.3.1. Desarrollo de HTA post-TP

Las Tablas 61, 62 y 63 recogen los resultados del análisis de regresión logística binaria para el desarrollo de HTA *de novo* en los receptores de TP de la muestra.

En el análisis univariante hubo diferentes variables que mostraron tener relación estadísticamente significativa con el desarrollo de HTA en el seguimiento post-TP.

Así, con respecto a los datos demográficos, la edad en el momento de TP se relacionó de manera estadísticamente significativa ($p=0,023$) con un mayor riesgo de desarrollar HTA y también el hábito tabáquico, mostrando que no haber sido fumador/a era un factor protector respecto al desarrollo de HTA post-TP ($OR=0,427$; $p=0,037$).

En cuanto a las medidas de cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus, obtuvieron resultados estadísticamente significativos la cuantificación mediante la DE de los niveles empleando las CO ($p=0,016$), la cuantificación mediante la DE usando el IND ($p=0,022$), la cuantificación usando el CV de las CO ($p=0,021$), el CV empleando el IND ($p=0,031$), la DMA usando CO ($p=0,043$) y la DMA empleando los IND ($p=0,033$). Sin embargo, en todos los casos el valor de OR fue <1 , indicando que una mayor variabilidad se relacionó con un menor riesgo del evento de interés, en este caso la HTA, lo cual resulta contrario a lo esperable.

Al realizar el análisis multivariante, únicamente la edad en el momento del trasplante mostró ser un factor de riesgo independiente para desarrollar HTA en el post-TP, con un valor bajo de $OR=1,039$ (IC al 95%: 1,004 – 1,076; $p=0,029$).

Tabla 61. Regresión logística binaria para desarrollo de HTA post-TP - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC al 95%	p	OR	IC al 95%	p
Sexo asignado al nacimiento (hombre vs mujer)	1,610	0,813 – 3,189	0,172			
Edad en el momento del TP	1,039	1,005 – 1,073	0,023	1,039	1,004 – 1,076	0,029
IMC	1,038	0,951 – 1,133	0,402			
Hábito tabáquico (nunca fumador vs fumador)	0,427	0,192 – 0,951	0,037	-	-	-
DM pre-TP	1,367	0,352 – 5,307	0,651			
Hipercolesterolemia pre-TP	1,599	0,757 – 3,375	0,218			
Hiperuricemia pre-TP	1,702	0,233 – 12,413	0,600			
Cardiopatía pre-TP	1,727	0,415 – 7,138	0,452			
Hepatopatía pre-TP	1,714	0,335 – 8,784	0,518			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; TP: trasplante pulmonar; vs: versus

Tabla 62. Regresión logística binaria para desarrollo de HTA post-TP - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC al 95%	p	OR	IC al 95%	p
Tipo de TP (unipulmonar vs bipulmonar)	0,957	0,458 – 2,001	0,957			
Patología de base						
Otros	Ref.	-	-			
EPID	1,250	0,374 – 4,177	0,717			
EPOC	1,440	0,426 – 4,867	0,557			
Bronquiectasias/FQ	0,212	0,034 – 1,318	0,096			
HAP	0,900	0,154 – 5,258	0,907			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: EVID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FQ: fibrosis quística; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HTA: hipertensión arterial; TP: trasplante pulmonar; vs: Versus

Tabla 63. Regresión logística binaria para desarrollo de HTA post-TP - Datos relacionados con la monitorización terapéutica de tacrolimus y su variabilidad intrapaciente.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC al 95%	<i>p</i>	OR	IC al 95%	<i>p</i>
Más de un 50% de niveles situados fuera de rango	0,754	0,353 – 1,608	0,465			
Más de un 40% de niveles situados fuera de rango	0,701	0,356 – 1,380	0,304			
Más de un 30% de niveles situados fuera de rango	1,767	0,910 – 3,429	0,093			
Media de niveles de CO por paciente	0,976	0,754 – 1,261	0,853			
Media de IND por paciente	0,734	0,537 – 1,003	0,052			
DE de los niveles (usando CO)	0,633	0,435 – 0,919	0,016	-	-	-
DE de los niveles (usando IND)	0,304	0,110 – 0,843	0,022	-	-	-
CV de los niveles (usando CO)	0,949	0,907 – 0,992	0,021	-	-	-
CV de los niveles (usando IND)	0,971	0,946 – 0,997	0,031	-	-	-
DMA de los niveles (usando CO)	0,942	0,889 – 0,998	0,043	-	-	-
DMA de los niveles (usando IND)	0,962	0,929 – 0,997	0,033	-	-	-
CV ≥21,76% (CO)	0,545	0,279 – 1,062	0,545			
CV ≥20,26% (IND)	0,816	0,428 – 1,557	0,816			
DMA ≥16,47% (CO)	0,526	0,268 – 1,031	0,061			
DMA ≥15,49% (IND)	0,784	0,411 – 1,495	0,460			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **CO**: concentración predosis o valle; **CV**: coeficiente de variación; **DCI**: disfunción crónica del injerto; **DE**: desviación estándar; **DMA**: desviación media estándar; **IND**: índice nivel/dosis; **TP**: trasplante pulmonar

6.4.3.2. Desarrollo de DM post-TP

Las Tablas 64, 65 y 66 recogen los resultados del análisis de regresión logística binaria para el desarrollo de DM en los receptores de TP. No hubo ninguna variable que demostrase tener una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de DM en el seguimiento post-TP.

Tabla 64. Regresión logística binaria para desarrollo de DM post-TP - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC al 95%	p	OR	IC al 95%	p
Sexo asignado al nacimiento (hombre vs mujer)	1,261	0,638 – 2,491	0,505			
Edad en el momento del TP	1,013	0,981 – 1,047	0,431			
IMC	1,022	0,940 – 1,112	0,608			
Hábito tabáquico (nunca fumador vs fumador)	0,802	0,367 – 1,751	0,579			
HTA pre-TP	1,849	0,808 – 4,232	0,146			
Hipercolesterolemia pre-TP	1,316	0,643 – 2,692	0,453			
Hiperuricemia pre-TP	0,433	0,049 – 3,799	0,450			
Cardiopatía pre-TP	0,582	0,156 – 2,176	0,421			
Hepatopatía pre-TP	0,730	0,143 – 3,735	0,705			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; TP: trasplante pulmonar; vs: versus

Tabla 65. Regresión logística binaria para desarrollo de DM post-TP - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC al 95%	p	OR	IC al 95%	p
Tipo de TP (unipulmonar vs bipulmonar)	1,313	0,651 – 2,651	0,447			
Patología de base						
Otros	Ref.	-	-			
EPID	2,080	0,541 – 7,995	0,286			
EPOC	2,063	0,528 – 8,069	0,298			
Bronquiectasias/FQ	2,167	0,451 – 11,302	0,359			
HAP	2,167	0,334 – 14,057	0,418			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: DM: diabetes mellitus; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FQ: fibrosis quística; HAP: hipertensión arterial pulmonar; TP: trasplante pulmonar; vs: versus

Tabla 66. Regresión logística binaria para desarrollo de DM post-TP - Datos relacionados con la monitorización terapéutica de tacrolimus y su variabilidad intrapaciente.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC al 95%	p	OR	IC al 95%	p
Más de un 50% de niveles situados fuera de rango	0,785	0,368 – 1,672	0,530			
Más de un 40% de niveles situados fuera de rango	1,141	0,594 – 2,191	0,693			
Más de un 30% de niveles situados fuera de rango	0,908	0,473 – 1,743	0,771			
Media de niveles de C0 por paciente	0,851	0,659 – 1,098	0,214			
Media de IND por paciente	0,870	0,665 – 1,140	0,314			
DE de los niveles (usando C0)	0,907	0,657 – 1,253	0,554			
DE de los niveles (usando IND)	0,799	0,514 – 1,241	0,318			
CV de los niveles (usando C0)	0,992	0,953 – 1,033	0,703			
CV de los niveles (usando IND)	0,995	0,977 – 1,014	0,619			
DMA de los niveles (usando C0)	0,982	0,930 – 1,037	0,508			
DMA de los niveles (usando IND)	0,993	0,967 – 1,019	0,573			
CV ≥21,76% (C0)	1,008	0,530 – 1,915	0,981			
CV ≥20,26% (IND)	0,874	0,462 – 1,652	0,678			
DMA ≥16,47% (C0)	1,042	0,548 – 1,981	0,900			
DMA ≥15,49% (IND)	0,846	0,447 – 1,599	0,606			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **C0**: concentración predosis o valle; **CV**: coeficiente de variación; **DCI**: disfunción crónica del injerto; **DE**: desviación estándar; **DMA**: desviación media estándar; **IND**: índice nivel/dosis; **TP**: trasplante pulmonar

6.4.3.3. Desarrollo de hipercolesterolemia post-TP

Las Tablas 67, 68 y 69 recogen los resultados del análisis de regresión logística binaria para el desarrollo de hipercolesterolemia en los receptores de TP. Dado que únicamente una variable demostró tener una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de hipercolesterolemia en el seguimiento post-TP (edad en el momento del TP, $p=0,020$), no se llevó a cabo un análisis multivariante. Tampoco las variables relativas a la variabilidad de los niveles de tacrolimus mostraron relación con este evento.

Tabla 67. Regresión logística binaria para desarrollo de hipercolesterolemia post-TP - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC al 95%	<i>p</i>	OR	IC al 95%	<i>p</i>
Sexo asignado al nacimiento (hombre vs mujer)	0,953	0,463 – 1,963	0,896			
Edad en el momento del TP	1,036	1,005 – 1,067	0,020			
IMC	1,040	0,949 – 1,140	0,400			
Hábito tabáquico (nunca fumador vs fumador)	0,649	0,311 – 1,354	0,249			
HTA pre-TP	1,562	0,573 – 4,256	0,383			
DM pre-TP	0,333	0,100 – 1,112	0,074			
Hiperuricemia pre-TP	0,511	0,031 – 8,343	0,637			
Cardiopatía pre-TP	0,766	0,124 – 4,746	0,775			
Hepatopatía pre-TP	0,189	0,035 – 1,014	0,052			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; TP: trasplante pulmonar; vs: versus

Tabla 68. Regresión logística binaria para desarrollo de hipercolesterolemia post-TP - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC al 95%	<i>p</i>	OR	IC al 95%	<i>p</i>
Tipo de TP (unipulmonar vs bipulmonar)	1,107	0,474 – 2,582	0,814			
Patología de base						
Otros	Ref.	-	-			
EPID	1,888	0,513 – 6,941	0,339			
EPOC	1,387	0,382 – 5,028	0,619			
Bronquiectasias/FQ	0,873	0,205 – 3,710	0,854			
HAP	1,429	0,236 – 8,637	0,698			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FQ: fibrosis quística; HAP: hipertensión arterial pulmonar; TP: trasplante pulmonar; vs: versus

Tabla 69. Regresión logística binaria para desarrollo de hipercolesterolemia post-TP - Datos relacionados con la monitorización terapéutica de tacrolimus y su variabilidad intrapaciente.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC al 95%	<i>p</i>	OR	IC al 95%	<i>p</i>
Más de un 50% de niveles situados fuera de rango	1,372	0,613 – 3,070	0,442			
Más de un 40% de niveles situados fuera de rango	1,436	0,697 – 2,962	0,327			
Más de un 30% de niveles situados fuera de rango	0,574	0,273 – 1,207	0,143			
Media de niveles de C0 por paciente	1,168	0,881 – 1,551	0,279			
Media de IND por paciente	1,049	0,807 – 1,365	0,721			
DE de los niveles (usando C0)	1,215	0,836 – 1,766	0,308			
DE de los niveles (usando IND)	0,993	0,723 – 1,363	0,965			
CV de los niveles (usando C0)	1,017	0,970 – 1,066	0,482			
CV de los niveles (usando IND)	1,002	0,985 – 1,019	0,845			
DMA de los niveles (usando C0)	1,017	0,961 – 1,078	0,556			
DMA de los niveles (usando IND)	1,004	0,980 – 1,028	0,761			
CV ≥21,76% (C0)	0,791	0,396 – 1,580	0,506			
CV ≥20,26% (IND)	1,157	0,581 – 2,307	0,678			
DMA ≥16,47% (C0)	0,970	0,483 – 1,947	0,931			
DMA ≥15,49% (IND)	1,260	0,631 – 2,513	0,512			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: C0: concentración predosis o valle; CV: coeficiente de variación; DCI: disfunción crónica del injerto; DE: desviación estándar; DMA: desviación media estándar; IND: índice nivel/dosis; TP: trasplante pulmonar

6.4.3.4. Desarrollo de deterioro de la función renal post-TP

Las Tablas 70, 71 y 72 recogen los resultados del análisis de regresión de Cox para el desarrollo de deterioro de función renal en el post-TP.

En el análisis univariante mostraron tener relación estadísticamente significativa con el desarrollo de deterioro de función renal en el seguimiento post-TP las siguientes variables: hepatopatía en los antecedentes médicos pre-TP ($p=0,049$) y, en cuanto a las medidas de cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus, obtuvieron resultados estadísticamente significativos el disponer de $>50\%$ de niveles fuera del intervalo terapéutico ($p=0,039$), la cuantificación de los IND por paciente ($p=0,004$) y la agrupación de pacientes en función del promedio de DMA usando las C0 ($p=0,0045$); respecto a esta última variable, tener una DMA $\geq 16,47\%$ (usando las C0_{TAC}) se asociaba a mayor riesgo de desarrollar deterioro de la función renal en el seguimiento post-TP.

Al realizar el análisis multivariante, se mantuvieron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de deterioro de la función renal: la hepatopatía pre-TP con HR=2,096 (IC al 95%: 1,019– 4,313; $p=0,044$) y la media de los IND por paciente con un HR=0,785 (IC al 95%: 0,666 – 0,925; $p=0,004$).

Tabla 70. Regresión de Cox para desarrollo de deterioro de la función renal post-TP - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	HR	IC al 95%	p	HR	IC al 95%	p
Sexo asignado al nacimiento (hombre vs mujer)	0,904	0,656 – 1,246	0,537			
Edad en el momento del TP	1,013	0,998 – 1,029	0,083			
IMC	0,983	0,943 – 1,023	0,396			
Hábito tabáquico (nunca fumador vs fumador)	0,877	0,602 – 1,277	0,494			
HTA pre-TP	1,025	0,679 – 1,548	0,906			
DM pre-TP	0,796	0,458 – 1,384	0,419			
Hipercolesterolemia pre-TP	0,999	0,701 – 1,424	0,997			
Hiperuricemia pre-TP	1,723	0,703 – 4,221	0,234			
Cardiopatía pre-TP	0,911	0,525 – 1,580	0,911			
Hepatopatía pre-TP	2,056	1,003 – 4,213	0,049	2,096	1,019 – 4,313	0,044

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **DM**: diabetes mellitus; **HTA**: hipertensión arterial; **IMC**: índice de masa corporal; **TP**: trasplante pulmonar; **vs**: versus

Tabla 71. Regresión de Cox para desarrollo de deterioro de la función renal post-TP - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	HR	IC al 95%	p	HR	IC al 95%	p
Tipo de TP (unipulmonar vs bipulmonar)	0,935	0,656 – 1,333	0,710			
Patología de base						
Otros	Ref.	-	-			
EPID	1,014	0,547 – 1,879	1,014			
EPOC	0,991	0,530 – 1,852	0,977			
Bronquiectasias/FQ	0,772	0,349 – 1,704	0,772			
HAP	1,276	0,521 – 3,129	1,276			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **EPID**: enfermedad pulmonar intersticial difusa; **EPOC**: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **FQ**: fibrosis quística; **HAP**: hipertensión arterial pulmonar; **TP**: trasplante pulmonar; **vs**: versus

Tabla 72. Regresión de Cox para desarrollo de deterioro de la función renal post-TP - Datos relacionados con la monitorización terapéutica de tacrolimus y su variabilidad intrapaciente.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	HR	IC al 95%	p	HR	IC al 95%	p
Más de un 50% de niveles situados fuera de rango	1,501	1,020 – 2,207	0,039	-	-	-
Más de un 40% de niveles situados fuera de rango	1,102	0,797 – 1,524	0,556			
Más de un 30% de niveles situados fuera de rango	0,908	0,661 – 1,249	0,554			
Media de niveles de C0 por paciente	0,880	0,766 – 1,011	0,070			
Media de IND por paciente	0,787	0,667 – 0,928	0,004	0,785	0,666 – 0,925	0,004
DE de los niveles (usando C0)	1,103	0,933 – 1,304	0,252			
DE de los niveles (usando IND)	0,753	0,547 – 1,034	0,079			
CV de los niveles (usando C0)	1,016	0,996 – 1,036	0,115			
CV de los niveles (usando IND)	0,992	0,983 – 1,002	0,118			
DMA de los niveles (usando C0)	1,026	1,000 – 1,054	0,054			
DMA de los niveles (usando IND)	0,988	0,974 – 1,002	0,092			
CV ≥21,76% (C0)	1,176	0,856 – 1,617	0,317			
CV ≥20,26% (IND)	0,800	0,587 – 1,091	0,159			
DMA ≥16,47% (C0)	1,390	1,008 – 1,916	0,045	1,375	0,993 – 1,904	0,055
DMA ≥15,49% (IND)	0,815	0,598 – 1,110	0,194			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **C0**: concentración predosis o valle; **CV**: coeficiente de variación; **DCI**: disfunción crónica del injerto; **DE**: desviación estándar; **DMA**: desviación media estándar; **IND**: índice nivel/dosis; **TP**: trasplante pulmonar

6.4.4. Supervivencia global de los pacientes receptores de TP

Las Tablas 73, 74, 75 y 76 recogen los resultados del análisis de regresión de Cox.

La edad en el momento de TP mostró estar relacionada de manera estadísticamente significativa con la supervivencia de los receptores de TP ($p=0,025$) en el análisis univariante.

En relación con las variables relacionadas con la realización del TP, el tipo de TP unipulmonar mostró estar asociado de manera estadísticamente significativa con una menor supervivencia del receptor ($p<0,001$). Este factor se mantuvo al realizar el análisis multivariante como factor independiente con una HR=3,352 (IC al 95%: 1,994– 5,635; $p<0,001$).

Ninguna de las variables relativas a la monitorización de los niveles de tacrolimus y su variabilidad intrapaciente mostraron ser factores relevantes a la hora de explicar la supervivencia de los pacientes de la muestra de estudio.

Tabla 73. Regresión de Cox para supervivencia de los receptores de TP - Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	HR	IC al 95%	<i>p</i>	HR	IC al 95%	<i>p</i>
Sexo asignado al nacimiento (hombre vs mujer)	1,021	0,591 – 1,764	0,942			
Edad en el momento del TP	1,035	1,004 – 1,066	0,025	-	-	-
IMC	0,955	0,891 – 1,023	0,190			
Hábito tabáquico (nunca fumador vs fumador)	0,618	0,321 – 1,192	0,151			
HTA pre-TP	1,358	0,756 – 2,441	0,306			
DM pre-TP	0,846	0,363 – 1,974	0,700			
Hipercolesterolemia pre-TP	0,922	0,505 – 1,683	0,792			
Hiperuricemia pre-TP	1,441	0,451 – 4,609	0,538			
Cardiopatía pre-TP	1,836	0,832 – 4,051	0,132			
Osteoporosis pre-TP	0,958	0,497 – 1,846	0,897			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; TP: trasplante pulmonar; vs: versus

Tabla 74. Regresión de Cox para supervivencia de los receptores de TP - Datos relativos al TP y al tratamiento de inducción.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	HR	IC al 95%	p	HR	IC al 95%	p
Tipo de TP (unipulmonar vs bipulmonar)	3,462	2,068 – 5,796	<0,001	3,352	1,994 – 5,635	<0,001
Trasplante electivo (vs alarma 0)	0,284	0,069 – 1,173	0,082			
Patología de base						
Otros	Ref.	-	-			
EPID	0,506	0,149 – 1,712	0,273			
EPOC	1,162	0,644 – 2,094	0,618			
Bronquiectasias/FQ	1,224	0,362 – 4,140	0,745			
HAP	1,215	0,485 – 3,043	0,678			
Tipo de emparejamiento						
CMV						
Alto riesgo: D(+)/R(-)	Ref.	-	-			
Riesgo medio: D (+/-)/R(+)	0,890	0,216 – 3,671	0,871			
Riesgo bajo: D (-)/R(-)	1,190	0,266 – 5,327	0,820			
Inducción con basiliximab	1,137	0,611 – 2,117	0,685			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **CMV**: citomegalovirus; **D**: donante; **EPID**: enfermedad pulmonar intersticial difusa; **EPOC**: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **FQ**: fibrosis quística; **HAP**: hipertensión arterial pulmonar; **R**: receptor; **TP**: trasplante pulmonar; **vs**: *versus*

Tabla 75. Regresión de Cox para supervivencia de los receptores de TP - Datos relacionados con la evolución post-TP.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	HR	IC al 95%	p	HR	IC al 95%	p
DPI	1,249	0,684 – 2,280	0,469			
Carga viral CMV (+) post-TP	1,119	0,669 – 1,872	0,668			
Rechazo agudo	1,028	0,608 – 1,738	0,918			
DCI	1,246	0,742 – 2,092	0,406			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **CMV**: citomegalovirus; **DCI**: disfunción crónica del injerto; **DPI**: disfunción primaria del injerto; **TP**: trasplante pulmonar

Tabla 76. Regresión de Cox para supervivencia de los receptores de TP - Datos relacionados con la monitorización terapéutica de tacrolimus y su variabilidad intrapaciente.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	HR	IC al 95%	p	HR	IC al 95%	p
Más de un 50% de niveles situados fuera de rango	0,944	0,517 – 1,723	0,852			
Más de un 40% de niveles situados fuera de rango	0,861	0,498 – 1,488	0,591			
Más de un 30% de niveles situados fuera de rango	1,055	0,625 – 1,781	0,842			
Media de niveles de C0 por paciente	0,847	0,682 – 1,051	0,132			
Media de IND por paciente	1,062	0,889 – 1,269	0,509			
DE de los niveles (usando C0)	1,062	0,829 – 1,360	0,633			
DE de los niveles (usando IND)	1,141	0,942 – 1,383	0,177			
CV de los niveles (usando C0)	1,010	0,981 – 1,040	0,504			
CV de los niveles (usando IND)	1,003	0,990 – 1,016	0,665			
DMA de los niveles (usando C0)	1,005	0,967 – 1,044	0,808			
DMA de los niveles (usando IND)	1,004	0,985 – 1,022	0,710			
CV ≥21,76% (C0)	1,024	0,611 – 1,716	0,929			
CV ≥20,26% (IND)	0,840	0,502 – 1,405	0,506			
DMA ≥16,47% (C0)	1,135	0,677 – 1,904	0,631			
DMA ≥15,49% (IND)	0,835	0,399 – 1,396	0,491			

ABREVIATURAS DE LA TABLA: **C0**: concentración predosis o valle; **CV**: coeficiente de variación; **DCI**: disfunción crónica del injerto; **DE**: desviación estándar; **DMA**: desviación media estándar; **IND**: índice nivel/dosis; **TP**: trasplante pulmonar

Discusión

7. Discusión

El TP ha evolucionado rápidamente desde su aparición a principios de la década de 1980 como tratamiento experimental, para pasar a convertirse en el tratamiento de referencia en pacientes con enfermedad pulmonar terminal.

De manera global se aprecia un incremento, tanto a escala internacional como nacional, en la realización de TP durante las tres últimas décadas.

Como muestra de ello, según el trigésimo sexto informe de la ISHLT, hasta junio de 2018 se habían realizado en adultos un total de 69.200 TP y 4.128 trasplantes combinados de pulmón y corazón ³²⁶. Al analizar cuantitativamente la evolución, se aprecia un incremento de 54% en la última década (2012-2022) ³²⁷.

Entre los factores que se han relacionado con el aumento en la supervivencia post-TP en las últimas décadas se incluyen las mejoras realizadas en el proceso de selección de los candidatos, las mejoras en los protocolos de inmunosupresión y opciones terapéuticas en general que puede ser necesario emplear en estos pacientes (profilaxis antimicrobiana, tratamientos antivíricos, antifúngicos, etc) ³²⁸.

Hasta nuestro conocimiento, este estudio es el primero que describe el efecto de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus sobre la evolución de los pacientes receptores de un TP en la comunidad autónoma de Cantabria y en España.

A continuación, se realiza una discusión organizada en base a los resultados obtenidos en este trabajo de Tesis Doctoral.

7.1. Actividad de TP en el HUMV durante el periodo de estudio

Durante el periodo de estudio (enero de 2015 a junio de 2020) se realizaron en el HUMV un total de 233 TP.

La cifra a lo largo de los años es variable, situándose en torno a unos 40 trasplantes por año en el centro para esta modalidad de trasplante, lo que representa en torno a una décima parte de los TP que se llevan a cabo anualmente en nuestro país.

Es importante reseñar que el HUMV tiene designación como CSUR (Centros, Servicios y Unidades de Referencia) para TP en adultos desde 2009 gracias a la experiencia, recursos, organización y actividad de los diversos servicios y profesionales que intervienen en este proceso asistencial. Ello hace que el entorno para la investigación en TP sea especialmente favorable y único dentro de nuestro país. Esta oportunidad se ha aprovechado para la realización del estudio que se presenta en este trabajo de Tesis Doctoral.

7.2. Características de la muestra de estudio

A efectos del objetivo principal de este estudio enfocado en la variabilidad intrapaciente de tacrolimus, se excluyeron 38 pacientes de los 233 TP por no cumplir con los criterios necesarios para la valoración de este parámetro.

La elección de la muestra es siempre uno de los puntos clave en toda investigación dado que determina la validez de sus resultados. En este caso, los criterios de selección no fueron estrictos y únicamente se excluyeron pacientes en los que no era viable disponer de los datos necesarios para realizar el análisis de las variables de estudio, bien porque habían recibido un inmunosupresor diferente al objeto de estudio o bien porque no se disponía de datos para medir de una manera fiable la variabilidad de sus niveles en el periodo de tiempo elegido (entre el mes 3 y el mes 12 post-TP). Podría ser más criticable la exclusión de pacientes con una inestabilidad clínica o que recibían fármacos con riesgo de interacción, dado que no es infrecuente que estas situaciones se den en la vida real. Sin embargo, estas circunstancias son causa de una

variabilidad que no es intrínseca al paciente sino provocada por factores patológicos sobrañadidos y difícil de predecir.

La muestra de estudio estuvo finalmente compuesta por una cohorte de 195 receptores de TP.

Se trata de una muestra que se puede considerar representativa de la población de la que procede y que numéricamente se asemeja a la de otros estudios observacionales publicados en este tipo de trasplante, si bien el estudio más reciente de Walters *et al.*³¹⁰ incluyó hasta 351 pacientes.

7.2.1. Datos demográficos y antecedentes médicos previos al TP

Atendiendo a las características demográficas, la mayoría de los receptores fueron hombres (67,18%) con una edad comprendida entre la quinta y sexta década de la vida.

La distribución por sexo coincide con lo observado a nivel nacional, donde en el año 2024 un 66% de los receptores de TP fueron hombres¹³.

La edad de los pacientes de la muestra también se encuentra en concordancia con la reportada por la ISHLT (datos procedentes de receptores de TP entre enero 1992 y junio de 2018)¹¹ y con la edad descrita en las memorias de actividad de la ONT, siendo en el año 2024 la edad media de los receptores adultos de TP en España de $58,0 \pm 10,4$ años¹³.

Atendiendo a las características antropométricas, la muestra de estudio presenta un peso medio de $68,95 \pm 12,76$ kg y un IMC medio de $24,70 \pm 3,59$ kg/m², valor muy similar al reportado por la ISHLT de 23,8 (17,1 – 31,7) kg/m² (datos de enero de 1992 a junio de 2017)¹¹. De hecho, la ISHLT en 2021 publicó un informe centrado en las características de los receptores adultos de TP, donde hace referencia a que tanto el peso medio como el IMC han ido incrementándose de forma constante a lo largo de los diferentes períodos de tiempo (1992-2000, 2001-2009 y 2010-2018), pasando de un peso de 75,7 kg e IMC de 25 kg/m² en la década de 1990 a un peso de 80 kg e IMC de 26,5 kg/m² en los últimos años ($p<0,0001$)¹⁸⁰.

En cuanto al hábito tabáquico de los receptores, aproximadamente tres cuartas partes habían sido fumadores en el pasado (75,90%) y el resto no habían fumado nunca. La información procedente del registro de la ISHLT refleja que un 57,9% de los receptores de TP entre enero de 2010 y junio de 2018 tenían antecedente de haber sido fumadores ¹⁸⁰, por lo que en relación a esta variable la muestra de estudio refleja una mayor frecuencia de antecedente de hábito tabáquico.

Al evaluar los antecedentes médicos pre-TP relacionados con factores de riesgo cardiovascular, el 19,49% de los pacientes presentaba HTA conocida, el 26,15% había sido diagnosticado de hipercolesterolemia y un 9,23% de diabetes mellitus.

La ISHLT, para el periodo comprendido entre enero de 2010 y junio de 2018, documenta que el porcentaje de receptores de TP con antecedente de DM es del 20,1% ¹⁸⁰, por lo que la cifra de nuestra muestra de estudio es menor.

En relación con el estudio de la función renal pre-TP, únicamente un paciente presentaba una cifra de la TFG_e pre-TP por debajo de 60 ml/min/1,73m², pero que no se consideró significativa desde el punto de vista clínico para excluirlo de la realización del TP. El resto de los receptores presentaban en su analítica previa al trasplante un filtrado glomerular y función renal normales.

Con respecto a la presencia de afectación ósea pre-TP, un 21,03% de los pacientes presentaba osteoporosis y 32,82% habían sido diagnosticados de osteopenia.

En la literatura científica, la cifra de prevalencia de osteoporosis pre-TP en los receptores varía entre el 27-61% ^{329, 330, 331, 332, 333, 334, 335}, por lo que la prevalencia observada en los pacientes de la muestra se encuentra situada en la parte inferior de dicha horquilla de valores.

En relación a otros antecedentes médicos evaluados pre-TP, 16 pacientes (8,21%) presentaban una cardiopatía conocida, 8 pacientes (4,10%) tenían antecedente de hepatopatía y 9 (4,62%) habían presentado en el pasado algún tipo de neoplasia.

En cuanto a los antecedentes de malignidad, la ISHLT reportó que el 7,9% de los receptores de TP entre enero de 2010 y junio de 2018 habían presentado previamente al TP alguna neoplasia¹⁸⁰, pero no se describe el tipo de neoplasias más frecuentes.

La muestra de estudio incluía a 2 pacientes que ya habían sido receptores de un TP en el pasado y 1 paciente era trasplantado hepático.

Al dividir la muestra en grupos en función de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus, no se observaron diferencias en la distribución en cuanto a características demográficas y antecedentes médicos previos al TP.

Por lo tanto, la muestra a estudio se caracterizaba por una representación en cuanto a edad y sexo similar a la reportada en los registros sobre TP, pero había un mayor porcentaje de receptores con antecedente de haber sido fumadores en el pasado.

Al evaluar la presencia de factores de riesgo cardiovascular pre-TP, encontramos que el porcentaje de receptores con antecedente de DM es menor en nuestro centro en relación con las cifras documentadas en el registro de la ISHLT. Aunque no podemos explicar esta menor prevalencia en la muestra respecto a la reportada por el registro de la ISHLT, puede que un factor que haya influido sea la menor frecuencia de pacientes con fibrosis quística en la muestra (9,23% frente al 15,2% comunicado por la ISHLT para el periodo que abarca enero de 1995 a junio de 2018)³³⁶.

En relación a la HTA e hipercolesterolemia pre-TP, no se hace pública información al respecto desde la ISHLT por lo que no podemos comparar las cifras de la muestra con las procedentes de dicho registro.

En la mayoría de los pacientes los valores de filtrado glomerular pre-TP se encontraban situados dentro del rango considerado normal y coinciden con los valores que de este parámetro analítico se publican desde la ISHLT.

En cuanto al antecedente de neoplasia previa al TP, los receptores de la muestra presentaban un porcentaje menor en relación al publicado por la ISHLT.

7.2.2. Datos relacionados con la realización del TP

En la muestra de estudio hubo 142 pacientes a los que se le realizó un TP bipulmonar (72,82%).

La etiología principal que condicionó la realización del TP fue la EPID (50,26%), seguida por la EPOC (33,33%) y bronquiectasias/fibrosis quística (10,26%). Esta distribución se encuentra en consonancia con la descripción por diagnósticos de los pacientes trasplantados de pulmón en España publicada por la ONT en sus memorias de actividad ¹³ y también con la información procedente del registro de la ISHLT (datos desde enero de 1995 a junio de 2018) donde las tres primeras causas de TP en adultos son la EPID (20.192, 31,8% respecto al total de TP), la EPOC (19.152, 30,1% del total) y las bronquiectasias/fibrosis quística (que suman entre ambas una cifra de 11.388 TP, 17,9% del total de TP) ³³⁶.

Al evaluar el tipo de emparejamiento donante/receptor para CMV de la muestra de estudio, un 83,08% de los receptores se clasificó como riesgo medio-bajo, siendo el 80,00% correspondiente a emparejamientos en los cuales el receptor presentaba anticuerpos positivos frente a CMV. La ISHLT ha reportado una cifra de hasta el 56,2% (dato para periodo comprendido entre enero de 2010 y junio de 2018) de receptores de TP con presencia de anticuerpos positivos para CMV pre-TP ³³⁷.

Por tanto, en la muestra de estudio las patologías respiratorias que condicionaron la realización del trasplante coinciden en cuanto a distribución por frecuencias con las descritas en la literatura.

La presencia de anticuerpos para CMV pre-TP era mayor en la muestra que la documentada por la ISHLT. Con respecto a esta condición, cabe mencionar que la proporción de receptores de TP con presencia de anticuerpos positivos frente a CMV era mayor en periodos temporales previos del registro de la ISHLT (62,9% para el periodo comprendido entre enero de 1992 y diciembre de 2020 *versus* 56,2% en el último periodo evaluado, ya comentado) y que en el informe realizado por la ISHLT en 2021 se hace mención a que el descenso observado no cumple con lo esperable en una población de receptores con tendencia al envejecimiento ¹⁸⁰. Zuhair *et al.*

realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de estudios sobre la seroprevalencia de CMV (basada en la detección de inmunoglobulina G específica del virus) y estimaron que la seroprevalencia de CMV a nivel mundial en la población general es del 83% (IC al 95%: 78-88)³³⁸, además de señalar que un factor que influye en los cambios en seroprevalencia del CMV observados son la localización geográfica y las variaciones a lo largo del tiempo. Por todo ello, el valor observado en la muestra es difícil de comparar con el publicado por la ISHLT, ya que el perfil de receptores del registro internacional incluye una muestra que engloba una representación amplia de diferentes etnias y engloba un periodo amplio de tiempo, sujeto a modificaciones a su vez sobre la seroprevalencia del virus.

7.3. Tratamiento farmacológico

En relación al tratamiento farmacológico, se administró inducción con basiliximab a un total de 158 receptores de la muestra, lo que supone un 81,03% de la muestra.

Esta cifra se encuentra en línea con la comunicada por la ISHLT en su informe de 2019, donde se reflejaba que más de un 80% de los receptores de un TP en 2017 habían recibido algún tipo de tratamiento de inducción¹². Entre las opciones disponibles como inducción, los fármacos antagonistas del receptor de IL-2, grupo al que pertenece basiliximab, han experimentado un incremento en su uso en los últimos años en comparación con las otras opciones (globulina antilinfocitaria o antitimocítica o alemtuzumab), llegando en el año 2017 a alcanzar una cifra superior al 70%³³⁶.

La pauta inmunosupresora de mantenimiento empleada en el HUMV en los receptores de TP se encuentra compuesta por corticoides, ácido micofenólico y un inhibidor de calcineurina, siendo tacrolimus la opción preferida dentro de este último grupo farmacológico.

Esta elección en cuanto al inhibidor de calcineurina coincide con la mayoritariamente seleccionada en los centros que realizan TP: se ha reportado que tacrolimus es el inhibidor de

calcineurina de uso en primera línea dentro de la terapia inmunosupresora de mantenimiento en más del 90% de los receptores de un TP³³⁶.

En cuanto al conjunto de fármacos empleados en la terapia inmunosupresora de mantenimiento, la triple combinación empleada en nuestro centro coincide también con la más empleada en la actualidad: tacrolimus, micofenolato de mofetilo y corticosteroides. Según refleja la Red de Adquisición y Trasplante de Órganos (OPTN, por su nombre en inglés *US Organ Procurement and Transplantation Network*) en su informe anual de datos correspondientes a 2021, esta triple terapia es la mayoritariamente utilizada en la actualidad en diferentes modalidades de trasplante de órgano sólido, aunque su frecuencia varía en cada tipo de aloinjerto: corazón (83,93%)³³⁹, pulmón (81,60%)³⁴⁰, páncreas (68,15%)³⁴¹, riñón (67,51%)³⁴² e hígado (65,00%)³⁴³.

Con relación a las formulaciones de tacrolimus empleadas a lo largo del seguimiento, se hizo uso de tipos diferentes: tacrolimus de liberación inmediata de administración 2 veces al día, tacrolimus de liberación prolongada de administración 1 vez al día, tacrolimus granulado para suspensión oral y tacrolimus para perfusión continua intravenosa.

Los datos de la muestra reflejan cómo en la etapa más inmediata tras la realización del TP existe un porcentaje de receptores en los cuales se hace uso de formulaciones de tacrolimus para administración por sonda nasogástrica (13,33% de los pacientes en semana 1, manteniéndose un 2,56% en semana 3). Esto guarda relación con las diferentes situaciones clínicas que pueden presentar los receptores en el post-TP inmediato. En general, en nuestro centro el inicio de tratamiento con tacrolimus se realiza en el día 1 post-TP a una dosis de 1 mg cada 12 horas. En los casos en los cuales el paciente se encuentre intubado tras la realización de la intervención o si precisa de sondaje nasogástrico por algún otro motivo, la administración del tratamiento inmunosupresor ha de realizarse en una formulación adaptada a dicha condición (tacrolimus granulado para suspensión oral).

Sin embargo, en cuanto el paciente tolera la administración por vía oral, las formulaciones de elección son las de liberación inmediata de administración cada 12 horas por vía oral.

Al evaluar la información relacionada con la medicación concomitante de los pacientes, se aprecia una cifra importante de medicamentos con capacidad para producir interacciones farmacológicas con tacrolimus, lo que puede constituir una fuente de variabilidad en las concentraciones del inmunosupresor. En la muestra de estudio se refleja cómo desde el momento post-TP inmediato esta posibilidad de interacción se encuentra presente hasta en un 45,64% de los pacientes, cifra que presenta una tendencia creciente a lo largo del periodo de estudio, con hasta un 70% de pacientes en cuyo tratamiento prescrito existía algún fármaco con posibilidad de interacción con tacrolimus en el mes 24 y mes 36.

En las etapas iniciales post-TP, los principios activos con potencial de interacción más frecuentemente identificados eran fluconazol (hasta en 48,31% de los pacientes) y ciprofloxacino (en un 20,22% de los receptores).

Fluconazol es un fármaco antifúngico. Aunque actualmente en el HUMV, por protocolo, la profilaxis antifúngica en el post-TP se realiza con anfotericina B nebulizada, la muestra de este estudio incluye receptores desde el año 2015 cuando fluconazol solía formar parte de la profilaxis antifúngica (a dosis de 200mg cada 12h desde el primer día de trasplante), pauta que se modificó en mayo de 2016.

Actualmente, el empleo de fluconazol en estos pacientes puede darse en el caso de aislamiento en muestras respiratorias (sean del donante o del receptor) de *Candida* cuando, a pesar de tratamiento con micafungina, éste no resulte efectivo y siempre y cuando el hongo sea sensible a fluconazol. Además de como fármaco a emplear a modo de profilaxis, fluconazol también puede ser utilizado en caso de tratamiento de infección por *Aspergillus* o *Candida*.

Ciprofloxacino, por su parte, es una fluoroquinolona útil para el tratamiento por vía oral de las infecciones respiratorias por bacterias gramnegativas, el subtipo bacteriano más frecuente post-TP. Entre las bacterias gramnegativas se incluye la *Pseudomonas aeruginosa*, que coloniza con

frecuencia las vías respiratorias de los receptores de un TP^{344, 345}, aislándose entre el 25-58% de las veces³⁴⁶; además, es de especial relevancia en el caso de aquellos receptores cuya patología de base para el TP sea la fibrosis quística, siendo el microorganismo colonizador más frecuentemente aislado en dichos pacientes³⁴⁷.

En relación con las interacciones farmacológicas en receptores de TP, en un estudio transversal retrospectivo publicado en 2024 que incluyó receptores de TP desde enero de 2018 a diciembre de 2021³⁴⁸ se revisaron las historias clínicas de estos pacientes en búsqueda de potenciales interacciones medicamentosas. Los resultados de este estudio reflejaron una alta incidencia de interacciones medicamentosas tanto potenciales como reales. Los antifúngicos azólicos voriconazol y posaconazol fueron los fármacos que se identificaron con un mayor riesgo de causar interacciones clínicamente significativas.

Una posible justificación a estas cifras elevadas de interacción medicamentosa es que el TP es una modalidad que, dentro del ámbito de trasplante, resulta especialmente compleja: se hace necesario mantener un elevado nivel de inmunosupresión de por vida y es frecuente que los pacientes lleguen a desarrollar múltiples comorbilidades (factores de riesgo cardiovascular, infecciones, neoplasias, etc) que hacen necesaria la administración de diferentes fármacos para su tratamiento. La prescripción de estos fármacos debe valorarse de manera pormenorizada para conocer su posibilidad de interacción medicamentosa con la terapia inmunosupresora.

7.4. Monitorización terapéutica de tacrolimus

Los receptores que componen la muestra de estudio tardaron un promedio de 14 días en alcanzar el nivel objetivo de inmunosupresión con tacrolimus.

En trasplante renal se ha descrito que las concentraciones objetivo de tacrolimus se alcanzan con frecuencia en un plazo de 3 días³⁴⁹.

Sin embargo, los pacientes de la muestra tardaron un tiempo mayor (14 días), pero que se encuentra dentro de lo descrito como habitual en trasplante torácico, donde habitualmente se alcanzan niveles entre 15-20 ng/mL en las primeras semanas tras el trasplante, tal y como se señala en el Segundo Consenso de monitorización terapéutica de tacrolimus ¹⁴⁶.

Como ejemplo, en un estudio retrospectivo unicéntrico donde se valoraron todos los pacientes que recibieron un TP entre enero de 2014 y diciembre de 2017, se observó que la mediana de tiempo hasta alcanzar el nivel terapéutico era de 10,5 días (rango intercuartílico: 8 a 16) ³⁵⁰.

Este mayor tiempo hasta alcanzar la inmunosupresión objetivo puede relacionarse con el hecho de que una proporción de los pacientes se encuentra clínicamente inestable, retrasando a su vez el momento en el que tacrolimus alcanza las concentraciones en estado estacionario tras la dosis inicial, aspecto que ya ha sido señalado previamente en la literatura ¹³⁸.

Los niveles promedio de las C0 de tacrolimus en la muestra reflejan valores situados entre 10-15 µg/L hasta el mes 12 post-TP. Las concentraciones promedio detectadas a partir del primer año post-TP son menores, situadas en torno a los 10 µg/L.

Las recomendaciones existentes en TP en cuanto al nivel de inmunosupresión objetivo varía según la etapa post-TP: durante las 2 primeras semanas, C0_{TAC} entre 10-25 ng/mL; durante las 6-10 semanas siguientes, C0_{TAC} entre 10-20 ng/mL y a partir de entonces, C0_{TAC} entre 10-15 ng/mL ¹⁴⁹.

Sin embargo, dichas recomendaciones en cuanto a niveles objetivo de C0_{TAC} deben interpretarse y aplicarse con precaución en la práctica clínica, dado que nunca han sido revisadas formalmente y no se fundamentan en ningún ensayo de determinación de concentraciones de tacrolimus en sangre ¹⁴⁶. Los niveles propuestos se consideran supraterapéuticos y se han relacionado con un incremento en el riesgo de lesión renal aguda precoz, en las 2 primeras semanas tras el TP, al alcanzar C0_{TAC} >15 ng/mL ¹³⁹. Por todo ello, la mayor parte de los centros establece el intervalo de referencia de C0_{TAC} entre 5-15 ng/mL ¹⁵⁰.

Por tanto, los valores de CO de la muestra reflejan que los niveles promedio de los receptores se encontraron siempre ajustados al intervalo propuesto para las diferentes etapas post-TP durante el periodo de seguimiento del estudio.

7.5. Medidas de cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus

La evaluación de la utilidad de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus como biomarcador en el seguimiento postrasplante, es un tema a estudio desde hace tiempo. A pesar de la sencillez con la que puede obtenerse este parámetro, ya que no supone la realización de pruebas extraordinarias o complejas, la revisión de la literatura científica disponible nos obliga a destacar una serie de aspectos que podrían considerarse incluso como limitaciones.

En primer lugar, en la actualidad no se dispone de un consenso sobre cuál es la mejor medida para cuantificar la variabilidad intrapaciente de tacrolimus, dado que no se han observado diferencias relevantes desde el punto de vista clínico entre las diferentes fórmulas propuestas^{68, 247}.

En segundo lugar, el marco temporal postrasplante para la evaluación de este biomarcador no se encuentra bien definido. Los estudios existentes se han centrado principalmente en el periodo de tiempo comprendido entre 6 y 12 meses después del trasplante y existen pocos datos sobre periodos de tiempo anteriores o posteriores²⁴⁷.

En tercer lugar, tampoco existe consenso sobre cuál es el umbral o punto de corte óptimo para considerar una alta variabilidad intrapaciente. Aunque existen propuestas en relación a un posible punto de corte, la mayoría proceden de los resultados de estudios realizados en trasplante renal y población adulta, siendo un umbral de CV del 30%^{231, 237, 260, 274} o próximo al 30%^{264, 268, 270} la cifra mayoritariamente empleada. Sin embargo, cabe la posibilidad de que esta cifra no sea extrapolable para otras modalidades de trasplante.

Si nos centramos de manera específica en el ámbito del TP, un factor a tener en cuenta es que el seguimiento de los pacientes en el postrasplante suele ser muy estrecho, debido a las

particularidades de esta modalidad de trasplante de órgano sólido. El pulmón es un órgano con constante exposición al ambiente externo, haciendo que pueda verse fácilmente afectado por agentes externos, como microorganismos, contaminación atmosférica y aspiración ^{351, 352} y, además, algunas de las características de la propia técnica quirúrgica pueden contribuir a facilitar el desarrollo de infecciones pulmonares. Así, la denervación del injerto pulmonar contribuye a producir alteraciones a nivel del aclaramiento mucociliar, puede suprimir el reflejo de la tos y alterar el drenaje linfático del aloinjerto, lo que puede provocar edema de los tejidos bronquiales, ralentizando la cicatrización normal y favoreciendo la sobreinfección de los mismos ^{353, 354}.

A la hora de valorar los resultados de este estudio en relación a la variabilidad intrapaciente de tacrolimus y su influencia sobre la evolución en el post-TP, existe un aspecto que debe ser comentado: es posible que la práctica clínica habitual de nuestro centro haya interferido en la variabilidad calculada. El HUMV cuenta con amplia experiencia en el manejo de este tipo de trasplante y ha ido adaptando sus protocolos a lo largo del tiempo con el fin de optimizar los resultados en la evolución post-TP. En el ámbito del manejo de la inmunosupresión, la prescripción y los ajustes de dosis se realizan teniendo en cuenta los resultados de la monitorización terapéutica de fármacos que es realizada de manera rutinaria en el servicio de Farmacología Clínica. Muchas de las situaciones que podrían hacer fluctuar las concentraciones en sangre de tacrolimus (cambios en el tipo de formulación, inicio y retirada de medicación concomitante con potencial de interacción medicamentosa con tacrolimus, etc), son habitualmente contempladas de manera anticipada, realizando ajustes y modificaciones en la dosificación del tratamiento, en un intento de evitar las posibles fluctuaciones en el nivel de inmunosupresión. Por tanto, puede que la fluctuación en los niveles de tacrolimus de la muestra de estudio se encuentre infrarrepresentada y que la variabilidad intrapaciente detectada se encuentre por todo ello considerablemente reducida.

7.6. Evolución post-TP e influencia de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus

Tras el alta hospitalaria después de la realización de un TP, se realiza un estrecho seguimiento de los pacientes que incluye la monitorización terapéutica de niveles de inmunosupresores en sangre.

Durante el periodo evaluado para valorar la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en la muestra de estudio (mes 3 a mes 12 post-TP), a cada paciente se le realizó un promedio de 10 determinaciones analíticas para monitorizar sus niveles en sangre de tacrolimus.

Esta cifra promedio (mediana: 10, RIC: 8-11) es un reflejo de la necesidad de personalización del tratamiento con fármacos inmunosupresores del grupo de los inhibidores de calcineurina, como es tacrolimus, en relación con los numerosos factores que influyen en su cinética.

La realización de esta monitorización terapéutica estrecha se justifica para detectar indicios de rechazo del aloinjerto, adecuar el nivel de la inmunosupresión a cada etapa post-TP y situación clínica individual y evaluar la potencial aparición de efectos adversos consecuencia de la medicación.

A continuación, se discuten diferentes resultados relacionados con la evolución post-TP de la muestra y con la variabilidad intrapaciente en los niveles de tacrolimus que constituyen el objetivo principal y secundario de este estudio.

7.6.1. Rechazo agudo

En la muestra de estudio hubo 112 pacientes receptores de TP (57,44%) que experimentaron algún episodio de rechazo agudo a lo largo del seguimiento.

Al cabo de 1 año eran 93 los receptores que habían sido diagnosticados de rechazo agudo (47,69%) y al cabo de 5 años la cifra ascendía a 110 (56,41% respecto al total de pacientes de la muestra).

En relación con este punto hay que señalar que las cifras de incidencia de rechazo agudo varían en función de la fuente de datos que se consulte y de la población de TP descrita. La ISHLT en su vigésimo cuarto informe reportaba que, entre enero de 2000 y junio de 2005, alrededor del 40-50% de los receptores de un TP experimentó un episodio de rechazo agudo en su primer año postrasplante³⁵⁵. Sin embargo, en su trigésimo sexto informe, publicado en octubre de 2019, se documentaba una reducción siendo 26,6% la cifra de receptores de TP que había experimentado al menos un episodio de rechazo agudo en el primer año postrasplante³²⁶. Por su parte, aunque la cifra es diferente (17,1% en el primer año postrasplante), el informe de 2016 de la Red de Adquisición y Trasplante de Órganos/Registro Científico de Receptores de Trasplantes (OPTN/SRTR, por su nombre en inglés *US Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR)*), también reflejaba una menor incidencia de rechazo agudo³⁵⁶. Lo que se puede deducir de estos documentos es que, a lo largo de los años, se observa una tendencia continua hacia la disminución de la incidencia de rechazo agudo. Esto se ha atribuido principalmente al afianzamiento de la terapia inmunosupresora de mantenimiento en el post-TP.

Las cifras totales de rechazo agudo durante el primer año post-TP reportadas por estos registros proceden de los datos autodeclarados por los propios centros, lo que podría ser una fuente de sesgo, y reflejan variaciones en la práctica clínica a lo largo de muchas épocas.

Sin embargo, es preciso comentar que los resultados procedentes de diferentes estudios clínicos realizados han documentado tasas de rechazo agudo más elevadas que las publicadas en los últimos informes comentados anteriormente. Así, en un estudio observacional prospectivo multicéntrico que evaluó a un total de 400 receptores de TP, se observó que más de la mitad (213/400, 53,3%) experimentaron al menos un episodio de rechazo agudo a lo largo del primer año post-TP, con una mediana de tiempo hasta el primer episodio de 43 días (RIC: 27-100)³⁵⁷.

Las diferencias observadas en la incidencia de rechazo agudo guardan relación, como ha sido avalado por publicaciones científicas previas, con los protocolos específicos que se sigan en cada

centro en cuanto al tratamiento inmunosupresor ³⁵⁸ y al seguimiento mediante biopsias transbronquiales ^{359, 360}.

Por todo lo anteriormente expuesto, el porcentaje de rechazo agudo observado en la muestra de estudio de esta Tesis Doctoral debe ser interpretado con cautela. La cifra de pacientes con rechazo agudo en el primer año de seguimiento en la muestra (47,69%) se encuentra más próxima a aquellas comunicadas en estudios clínicos ^{357, 361} que a las publicadas en los informes de los registros.

Del total de 112 receptores con rechazo agudo de la muestra, en 109 pacientes se contaba con un diagnóstico confirmado por biopsia. La distribución en cuanto a tipo de rechazo agudo mostró un mayor porcentaje de rechazos agudos de tipo celular (93,75%) en comparación con rechazos agudos de tipo humoral (3,57%). Esta distribución se encuentra en consonancia con la descrita en la literatura, siendo el rechazo de tipo celular, el más frecuente ¹⁴⁸.

Dentro de los rechazos agudos celulares, la mayoría (58,10%) presentaban un grado de rechazo A2 atendiendo a la clasificación por estadios de la ISHLT.

La mayoría de pacientes (68,75%) diagnosticados de un primer episodio de rechazo agudo evolucionaron favorablemente, con resolución del mismo en la siguiente visita de seguimiento.

Además, se cuantificó una cifra de 51 receptores (45,54%) que experimentaron más de 2 episodios de rechazo agudo durante el seguimiento.

En la muestra de estudio había 64 de los 112 pacientes con diagnóstico de rechazo agudo (57,14%) que presentaban una detección de carga viral positiva para CMV. Al analizar si este hecho se asociaba con el tiempo libre de desarrollo de rechazo agudo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p=0,474$).

A la hora de valorar la influencia de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus sobre el desarrollo de rechazo agudo, uno de los objetivos principales de este estudio, se observó que al emplear la DE de las C0 como medida de cuantificación, existía una asociación entre presentar una variabilidad mayor o igual de 2 desviaciones estándar y el hecho de presentar 2 o más episodios

de rechazo agudo ($p=0,019$). Esta misma asociación se mostró también empleando el promedio del CV del IND como medida de cuantificación: en la muestra de estudio fue más frecuente el desarrollo de 2 o más episodios de rechazo agudo entre los receptores clasificados de alta variabilidad (32 receptores, 32,65% respecto al total de pacientes con $CV \geq 20,26\%$) *versus* receptores con baja variabilidad (19 receptores con 2 o más episodios de rechazo agudo, un 19,59% respecto al total de pacientes con $CV < 20,26\%$). Esta asociación fue estadísticamente significativa, con $p=0,034$.

Al hacer empleo de la DMA calculada a partir de los IND como medida de cuantificación se observó también una tendencia entre alta variabilidad intrapaciente de tacrolimus y haber presentado 2 o más episodios de rechazo agudo, pero esta asociación no llegó a alcanzar significación estadística ($p=0,081$).

Al revisar la literatura científica sobre el efecto de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en la evolución postrasplante, hay resultados diversos.

Por un lado, en varios estudios se ha observado una correlación entre una elevada variabilidad intrapaciente de tacrolimus y un mayor riesgo de desarrollo de episodios de rechazo agudo ³¹².

Como muestra de ello, en diferentes estudios donde se empleó la DE como medida de cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus se observó una asociación con el riesgo de desarrollar rechazo agudo. Así, en un estudio observacional retrospectivo unicéntrico realizado en 101 receptores de trasplante hepático ²⁸³ se observó que por cada aumento de 1 unidad en la DE se incrementaba el riesgo de desarrollar rechazo agudo (OR=3,49; IC al 95%: 1,31-9,29; $p=0,012$). También en trasplante hepático, Shemesh *et al.* describieron que una alta variabilidad intrapaciente de tacrolimus se asociaba con la aparición de rechazo agudo de manera estadísticamente significativa, siendo el valor medio de la DE de $2,4 \pm 3,6$ en los pacientes con diagnóstico de rechazo (*valor pre-diagnóstico de rechazo*) *versus* DE de $1,6 \pm 1,1$ en los pacientes sin rechazo ($p=0,026$) ²⁸⁶.

En el ámbito del trasplante renal, Sapir-Pichhadz *et al.* llevaron a cabo un estudio de cohortes retrospectivo unicéntrico para valorar la influencia de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus sobre la evolución de los pacientes, definiendo un objetivo de valoración primario compuesto que incluía rechazo agudo tardío, glomerulopatía, fracaso del injerto y supervivencia del receptor. En este estudio se eligió la DE como medida de cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus, estableciendo diferentes puntos de corte (DE>1,5; DE>2,0; DE>2,5 y DE>3,0). Los resultados de su estudio mostraron que por cada incremento de una unidad en la DE, aumentaba en un 27% el riesgo de que los pacientes presentasen el objetivo de valoración primario (HR=1,27; IC al 95%:1,03-1,56; $p=0,01$) ²⁴⁶.

En un estudio observacional retrospectivo unicéntrico que incluía receptores de diferentes modalidades de trasplante de órgano sólido (renal, hepático, cardíaco, pulmonar) se observó que, independientemente del tipo de órgano, el aumento de la DE era un factor de riesgo independiente asociado con el rechazo agudo tardío (OR=1,6; IC al 95%: 1,1-2,1; $p=0,02$) ³⁰¹.

En cuanto a las referencias que existen en la literatura sobre desarrollo de rechazo agudo y su relación con la variabilidad intrapaciente de tacrolimus cuantificada mediante el empleo de CV de las CO: Huang *et al.* realizaron un estudio observacional de casos y controles en 161 receptores de trasplante renal en el que objetivaron que el CV era significativamente mayor en el grupo de receptores con diagnóstico de rechazo agudo confirmado por biopsia que en el grupo control ($p<0,001$) ²⁶³. Otros estudios en trasplante renal también observaron una asociación entre una elevada variabilidad intrapaciente de tacrolimus cuantificada mediante el empleo del CV y la aparición de rechazo agudo ^{265, 269, 270}.

Por otro lado, es necesario comentar que, aunque gran parte de los estudios publicados avalan la existencia de una correlación entre una elevada variabilidad intrapaciente de tacrolimus y un mayor riesgo de desarrollo de episodios de rechazo agudo ³¹², existe un subconjunto de estudios en los cuales no se ha encontrado una conexión estadísticamente significativa entre la variabilidad intrapaciente de tacrolimus y el rechazo ^{264, 274, 293, 302}.

En este sentido, cabe señalar que la magnitud del impacto de la variabilidad de los niveles de tacrolimus sobre el desarrollo de rechazo puede ser multifactorial y depender, no solo de la medida específica utilizada para cuantificar esta variabilidad (como la DE, el CV o la DMA), sino también del umbral elegido como punto de corte para considerar que existe una alta variabilidad intrapaciente de tacrolimus³⁶². Como muestra de esto último, Baghai *et al.* realizaron un estudio observacional de cohortes retrospectivo unicéntrico en el que se incluyeron 48 receptores pediátricos de trasplante renal. En dicho estudio se estableció el valor de la mediana del CV, que fue 25%, como umbral para dividir en dos grupos a los participantes. Al hacer esto, observaron que una alta variabilidad intrapaciente de tacrolimus se asociaba de manera estadísticamente significativa con el rechazo agudo confirmado mediante biopsia en el primer año tras el trasplante renal (análisis de Kaplan-Meier $p=0,010$; análisis de regresión de Cox: HR: 4,1; IC al 95%: 1,1-14,8; $p=0,033$). Sin embargo, esta asociación no se observó cuando el umbral de CV se situaba en el 30% (análisis de Kaplan-Meier $p=0,058$; análisis de regresión de Cox: $p=0,069$)²⁷⁷. Por todo ello, no es extraño que en la muestra de estudio la asociación entre una elevada variabilidad y la presencia de rechazo agudo no se haya visto de forma constante aplicando todas las medidas de variabilidad analizadas; pero es destacable que dicha asociación existe y que todas aquellas acciones que puedan tomarse en cada paciente para reducir la variabilidad de sus niveles contribuirán a mejorar su evolución clínica.

7.6.2. DCI

La DCI, caracterizada por el deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar, es la complicación que determina la mayor morbilidad tardía en los pacientes receptores de un TP. Es por ello que analizar cualquier factor que pueda influir en su desarrollo es de gran importancia en el ámbito del TP.

En relación al desarrollo de DCI, en la muestra de estudio hubo 68 pacientes (34,87%) que presentaron este evento.

Atendiendo a la tipología de DCI, el BOS fue el fenotipo más frecuente (86,76%), con gran diferencia respecto a RAS o fenotipos mixtos, presentes en 8,82% y 4,41% de los pacientes, respectivamente. Este hallazgo coincide con lo descrito en la literatura¹⁶⁵, donde se observa que el fenotipo de BOS representa hasta el 70% de los casos de DCI³⁶³.

En cuanto al tiempo hasta desarrollo de DCI, en el total de la muestra de estudio, al cabo de 1 año había 4 receptores con DCI (2,05%) y al cabo de 5 años eran 53 (27,18%).

De los 68 receptores que desarrollaron DCI, 52 habían presentado previamente algún episodio de rechazo agudo, lo cual representa el 76,67% del total de receptores con DCI.

Atendiendo al momento temporal, hubo 4 pacientes con rechazo agudo que desarrollaron DCI en su primer año post-TP (3,57% respecto al total de rechazos agudos y 2,05% respecto al total de la muestra) y en el quinto año post-TP eran 39 los receptores con DCI que contaban con diagnóstico previo de rechazo agudo (34,82% respecto al total de pacientes con rechazo agudo y 20,00% respecto al total de la muestra).

En la muestra de estudio, la supervivencia libre de DCI mostró una asociación estadísticamente significativa con el hecho de haber presentado previamente algún episodio de rechazo agudo ($p<0,001$) y también con la detección de carga viral positiva para CMV en algún momento del seguimiento ($p=0,034$).

A la hora de valorar los resultados de la muestra de estudio se aprecia un porcentaje de desarrollo de DCI menor a la cifra reportada en la literatura científica.

Según los registros, hasta el 50% de los receptores de TP es diagnosticado de DCI en los 5 años siguientes al trasplante^{167, 363, 364, 365}.

De manera similar a lo expuesto en el apartado de discusión dedicado al rechazo agudo, es posible que estas diferencias guarden relación con la metodología empleada por los registros, donde la información es autodeclarada por los propios centros y reflejan los cambios experimentados en la práctica clínica a lo largo de diferentes épocas.

Sin embargo, también es posible que la menor incidencia de DCI observada en la muestra guarde relación con el tratamiento farmacológico post-TP empleado en el HUMV. Por protocolo, desde el año 2017, se añadió azitromicina a todos los pacientes trasplantados y a aquellos nuevos receptores de un TP a partir de la tercera semana postrasplante. Se decidió incorporar este fármaco al tratamiento habitual de los pacientes en base a los resultados de diferentes estudios clínicos realizados en TP donde se observaba que el empleo de azitromicina desde el postoperatorio inmediato se asociaba con un retraso en la aparición de DCI^{366, 367, 368}. Sin embargo, azitromicina no se emplea de manera sistemática en todos los centros que realizan TP y tampoco existe un protocolo estandarizado en cuanto al mejor momento para su inicio y posología a emplear. Es por ello que los resultados observados en la muestra, que reflejan una menor incidencia de DCI en comparación con las cifras de la literatura, pudieran guardar relación, al menos en parte, con el empleo de este fármaco y sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores sobre la evolución del aloinjerto pulmonar.

Al realizar un análisis de regresión de Cox para DCI en la muestra, se observó que las siguientes variables se relacionaban de manera estadísticamente significativa con el desarrollo de DCI: la edad en el momento del TP ($p=0,035$), la detección de carga viral positiva para CMV ($p=0,036$) y la aparición de rechazo agudo previo ($p=0,001$).

Al realizar el análisis multivariante, se mantuvieron como factores independientes la edad en el momento del TP (HR=1,031; IC al 95%:1,004-1,059; $p=0,024$) y el diagnóstico previo de rechazo agudo (HR=2,664; IC al 95%: 1,494-4,752; $p=0,001$).

En relación a estos hallazgos, la mayor edad del receptor (así como la del donante) se ha descrito previamente como factor de riesgo para una menor supervivencia libre de DCI³⁶⁹.

En la literatura científica también se encuentra descrito que el factor más importante para el desarrollo de DCI es el antecedente de haber presentado previamente rechazo celular agudo, ya que contribuye a la lesión del injerto que conduce a la DCI³⁷⁰. Tanto la gravedad como el

número de episodios de rechazo agudo se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar DCI y a una peor supervivencia libre de DCI^{153, 371, 372}.

En cuanto a la asociación entre la supervivencia libre de DCI y la detección de carga viral positiva para CMV que reflejaba el análisis univariante, hay que señalar que esta es una asociación que también se ha documentado ya en otros estudios, considerándose la infección por CMV un factor de riesgo para DCI³⁷³.

Con respecto a la influencia de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus sobre el desarrollo de DCI, no se objetivó ningún tipo de asociación entre ambos factores en la muestra de estudio, si bien es cierto que el desarrollo de DCI se observó únicamente en un 34,87% de los pacientes y de ellos, la mayor parte (82,35%) presentaba un estadio 1 de DCI, lo cual puede influir en el hecho de que no se llegase a demostrar ninguna asociación entre el efecto de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus y este evento post-TP.

Al revisar la literatura científica en el ámbito de TP, Gallagher *et al.* publicaron uno de los primeros estudios que evalúa el empleo de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus como biomarcador para evaluar la DCI. Realizaron un estudio unicéntrico, observacional retrospectivo, que incluyó a 110 receptores y utilizaron la DE de las CO para medir la variabilidad intrapaciente de tacrolimus, observando que una DE elevada entre los meses 6-12 post-TP se asociaba de manera independiente con un incremento del riesgo de DCI: con cada aumento de una unidad en la DE, el riesgo de DCI se incrementaba un 46% (HR=1,46; IC al 95%: 1,23-1,73; $p<0,001$)³⁰⁴.

Por su parte, Evans *et al.*, llevaron a cabo un estudio observacional retrospectivo unicéntrico en el que se incluyeron 229 pacientes y emplearon la CV de las CO como medida de cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus. Establecieron como punto de corte el empleo de la mediana del CV y realizaron subanálisis en función del periodo post-TP (0-3 meses post-TP, 3-6 meses post-TP y 6-12 meses post-TP), observando que, aunque la aparición de DCI era mayor en el grupo de alta variabilidad, este hallazgo no era consistente en todos los periodos de estudio. Así en el periodo que abarcaba del mes 0 al mes 3 post-TP, desarrollaron DCI

15/115 pacientes (13,0%) en el grupo de alta variabilidad *versus* 8/114 (7,0%) en el grupo de baja variabilidad intrapaciente de tacrolimus; entre los meses 3-6 post-TP, estas cifras fueron de 10/115 (8,7%) en el grupo de alta variabilidad *versus* 13/114 (11,4%) en el de baja; y entre los meses 6-12 post-TP desarrollaron DCI un total de 18/115 (15,7%) pacientes del grupo de alta variabilidad *versus* 5/114 (4,4%) en el de baja variabilidad. Debido a esta falta de consistencia entre lo observado en función del periodo temporal analizado, los autores señalan en la publicación que decidieron no analizar la significación estadística de estos hallazgos. Y, dentro de las posibles limitaciones identificables en su estudio se encuentra precisamente el hecho de que la clasificación en grupos de alta y baja variabilidad difiere en función del periodo temporal para cada paciente. Como ejemplo, del total de 115 pacientes que durante los meses 0-3 post-TP fueron clasificados en el grupo de alta variabilidad, 56/115 (48,7%) fueron clasificados en el grupo de baja variabilidad en los meses 3-6 post-TP y 51/115 (44,3%) en los meses 6-12 post-TP³⁰⁷.

Más recientemente, también en TP, Du *et al.* publicaron los resultados de un estudio observacional retrospectivo realizado en 228 receptores adultos de un TP, en el cual emplearon el CV como medida de cuantificación de la variabilidad, estableciendo en 30% el umbral para dividir a la muestra de estudio en alta y baja variabilidad. En su estudio no se observó una asociación estadísticamente significativa entre la variabilidad intrapaciente de tacrolimus y el desarrollo de DCI (análisis de Kaplan-Meier, $p=0,597$)³⁰⁹.

En conjunto, por tanto, los datos de la literatura no son del todo coherentes, por lo que no resulta una sorpresa que en la muestra no se haya encontrado relación entre ninguna de las formas de medir la variabilidad intrapaciente de tacrolimus y el desarrollo de DCI.

Ello no le resta importancia a la necesidad de monitorizar las concentraciones de tacrolimus y de prever cualquier fuente de variabilidad farmacocinética como medidas para que los niveles se mantengan dentro del intervalo óptimo y con la menor variabilidad posible.

7.6.3. Toxicidades tras inicio del tratamiento inmunosupresor

Existen evidencias de que concentraciones elevadas de tacrolimus en sangre se asocian con un aumento de la aparición en el posttrasplante de diferentes toxicidades relacionadas, como son el desarrollo de HTA, nefrotoxicidad (daño renal agudo, deterioro de la función renal), hiperglucemia y DM^{374, 375, 376}.

Todas estas toxicidades son bien conocidas y aparecen recogidas en el apartado de reacciones adversas de la ficha técnica de tacrolimus. De manera específica, las toxicidades revisadas en la muestra de estudio se encuentran entre las que son comunicadas con mayor frecuencia en relación con el tratamiento con tacrolimus: HTA (muy frecuente: $\geq 1/10$ pacientes), DM ($\geq 1/10$ pacientes), hipercolesterolemia (frecuente: $\geq 1/100$ pero $< 1/10$ pacientes) y el deterioro de la función renal ($\geq 1/10$ pacientes)⁵⁸.

Con todo, hay que señalar que el perfil de reacciones adversas asociado con el uso de medicamentos inmunosupresores es con frecuencia difícil de establecer debido a la presencia de otras enfermedades subyacentes y al uso conjunto de otros medicamentos por estos pacientes.

En relación con la valoración de la influencia de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus sobre el desarrollo de toxicidades debe señalarse que, a diferencia de lo que ocurre con el estudio de eventos como el desarrollo de rechazo agudo, rechazo crónico o la supervivencia de los receptores, el estudio de su influencia sobre la aparición *de novo* de factores de riesgo cardiovascular o deterioro de la función renal (objetivos secundarios de esta Tesis Doctoral) no se encuentra explorada en el momento de redacción de este trabajo.

En nuestro centro realizamos recientemente una valoración de la posible influencia de las concentraciones de inhibidores de calcineurina sobre el desarrollo *de novo* de factores de riesgo cardiovascular y deterioro de la función renal en 165 receptores de TP entre enero de 2015 y diciembre de 2018³⁷⁷ y, hasta donde tenemos conocimiento, se trata del primer estudio que en nuestro país evalúa esta asociación en TP.

Para la evaluación de las toxicidades post-TP de la muestra se realizó una revisión de todas las historias clínicas hasta el 30/06/2023, independientemente de la fecha en la que habían recibido el trasplante, para garantizar un seguimiento mínimo de 3 años dado que la última fecha válida de inclusión de pacientes era el 30/06/2020.

A continuación, se presenta la discusión de los diferentes tipos de toxicidad que fueron detectados tras la prescripción de tacrolimus en la muestra de estudio y que constituyen el objetivo secundario de esta Tesis Doctoral.

7.6.3.1. HTA post-TP

La muestra de estudio incluía a 157 pacientes susceptibles de poder desarrollar HTA en el post-TP debido a que cumplían con la condición de no presentar este antecedente antes de recibir el aloinjerto pulmonar. De ellos, finalmente 59 (37,58%) acabaron desarrollando HTA en algún momento del seguimiento.

El tiempo promedio hasta la aparición de HTA fue de 111 días.

Al evaluar la tasa de HTA en la muestra, se observa que al cabo de 1 año la cifra era de 42 pacientes (de 157 susceptibles), lo que hace un 26,75% de pacientes con desarrollo de HTA y, al cabo de 5 años, 59 pacientes o 37,58%.

Con relación a esta última cifra, coincide con el total de pacientes identificados que desarrollaron HTA a lo largo del total de seguimiento.

A la hora de buscar fuentes de información con las que comparar estos resultados, un dato importante a tener en cuenta es que, a pesar de su importancia, los informes anuales publicados por la ISHLT ya no recogen un apartado específico de comorbilidades con información sobre HTA en el post-TP. El último informe donde este dato fue recogido es el de 2016¹⁷⁷, sin aparecer de nuevo en ninguno de los publicados posteriormente^{12, 79, 178, 179, 180, 181}. Según la información de 2016, la HTA post-TP al cabo de 1 año estaba en torno a 51,4% y al cabo de 5 años en 80,3% (datos obtenidos a partir de receptores de un TP entre enero de 1994 y junio de 2014)³⁷⁸.

Por su parte, en la literatura científica son escasas las publicaciones que exploran el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular en trasplante de tipo pulmonar. Además, muchos de los estudios describen la frecuencia de dichas comorbilidades en el post-TP, sin distinguir si se trata de comorbilidades *de novo* o si ya se encontraban presentes en los receptores de manera previa al trasplante.

Savioli *et al.* evaluaron la aparición de factores de riesgo cardiovascular (tanto de manera general como *de novo*) en 67 receptores de TP y observaron que la HTA era el factor de riesgo cardiovascular más frecuente en el post-TP. En su estudio, de los 54 pacientes que no eran hipertensos antes del TP, observaron que desarrollaban esta condición *de novo* un total de 27 pacientes al cabo de 1 año (50,0%), 30 pacientes (55,6%) al cabo de 2 años y 34 (63,0%) al cabo de 3 años ($p<0,01$)³⁷⁹.

Las cifras observadas en la muestra son, por tanto, bastante inferiores que las descritas en la literatura.

Con relación a la valoración que se puede hacer de este punto, hay que plantearse que las cifras observadas en la muestra pueden no ser comparables directamente con las reportadas desde la ISHLT, ya que el registro internacional no informa sobre si los porcentajes de sus informes recogen de manera global la frecuencia de HTA en el post-TP o únicamente la frecuencia correspondiente a casos con desarrollo de HTA *de novo*.

Además, otro factor a tener en cuenta es que, tanto los datos del informe anual de la ISHLT como los del estudio comentado de Savioli *et al.*, incluyen receptores de TP con diferentes regímenes de inmunosupresión de mantenimiento, lo que hace que en función del tipo de fármaco la incidencia esperada de toxicidad pueda ser variable.

En un estudio previo llevado a cabo en nuestro centro, y que ha sido comentado con anterioridad, observamos una mayor incidencia de HTA en el grupo en tratamiento con ciclosporina en comparación con el grupo de tacrolimus ($p<0,001$)³⁷⁷; lo cual podría justificarse

por el menor efecto de tacrolimus sobre la resistencia vascular en comparación con ciclosporina, tal y como se encuentra descrito en la literatura científica ^{380, 381}.

Por ello, en base a lo anteriormente expuesto, la valoración de la incidencia *de novo* de HTA en el post-TP de la muestra de este estudio no dispone de una referencia que pueda suponer un comparador óptimo.

Al realizar un análisis univariante para conocer qué variables podrían influir en el desarrollo de HTA en el post-TP, hubo varias que mostraron una relación estadísticamente significativa.

Una de ellas fue la edad en el momento del TP ($p=0,023$). Esta es una asociación bien conocida en la literatura médica, sin tratarse de un hecho específico del área de trasplante, existiendo evidencias bien documentadas de que la presión arterial depende en gran medida de la edad y de que se produce un aumento lineal de la tensión arterial sistólica a partir de los 30-40 años ^{382, 383, 384, 385}.

Otra de las variables que mostró una relación con el desarrollo de HTA en el post-TP fue el hábito tabáquico: no haber fumado nunca se identificó como factor protector ($OR=0,427$; $p=0,037$). Aunque los efectos del hábito tabáquico sobre la presión arterial son complejos, existen pruebas de que fumar aumenta la presión arterial de forma aguda y aumenta el riesgo de hipertensión renovascular, maligna y enmascarada ³⁸⁶. Existen estudios clínicos que han objetivado que el consumo de tabaco aumenta el riesgo de desarrollar HTA ^{387, 388}, así como otros estudios que muestran que el consumo de cigarrillos incrementa la rigidez arterial, efecto que puede persistir incluso pasada una década tras dejar de fumar ³⁸⁹.

Todas las variables asociadas con la cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus (en sus diferentes formas de medición) mostraron asociación con el desarrollo de HTA en el análisis univariante, aunque ninguna de ellas se mantuvo como estadísticamente significativa en el análisis multivariante: la cuantificación empleando la DE de las CO ($p=0,016$), usando la DE de los IND ($p=0,022$), el CV de las CO ($p=0,021$), el CV de los IND ($p=0,031$), la DMA de las CO ($p=0,043$) y la DMA de los IND ($p=0,033$).

Al dividir a los pacientes de la muestra en grupos de alta y baja variabilidad intrapaciente de tacrolimus en función del CV y la DMA (tanto de C0 como del IND) no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a su influencia sobre el desarrollo de HTA. Es posible que el punto de corte establecido para clasificar a los pacientes no fuera adecuado para esta variable ya que incluso se observó una mayor proporción de pacientes con HTA en los grupos de baja variabilidad, aunque sin alcanzar significación estadística.

En cualquier caso, no se dispone de referencias que evalúen la relación entre la variabilidad intrapaciente de tacrolimus y la HTA post-TP como tal al no haber sido estudiada hasta ahora.

7.6.3.2. DM post-TP

En la muestra de estudio había 177 pacientes susceptibles de desarrollar DM y se observó que 55 (31,07%) desarrollaron el evento en el seguimiento post-TP.

El tiempo promedio para el diagnóstico de DM fue de 131 días.

Al evaluar la tasa de DM en la muestra, se observa que al cabo de 1 año la cifra es de 23,16% (41 pacientes de 177 susceptibles) y, al cabo de 5 años, 31,07% (55 pacientes de 177 susceptibles de desarrollar DM). Al igual que sucede con la evaluación del desarrollo de HTA *de novo* post-TP, se aprecia que a los 5 años ya se identifica el total de casos que presentaron DM al final del periodo de seguimiento de este estudio.

A diferencia de lo comentado en el apartado anterior, sí se comunica información sobre la DM en el seguimiento post-TP por la ISHLT, aunque en los informes más recientes se hace referencia a su influencia sobre la supervivencia del receptor y el tiempo libre de BOS y no se comunican como tal los datos relacionados con la frecuencia de esta comorbilidad en el post-TP.

Así, mientras en el año 2016 las cifras reportadas (a partir de datos de pacientes trasplantados entre enero de 1994 y junio de 2014) eran de 22,2% de pacientes con DM al cabo de 1 año y 37,4% al cabo de 5 años³⁷⁸; en el último informe con datos disponibles sobre DM en el post-TP

de 2019 (a partir de datos de pacientes trasplantados entre enero de 1995 y junio de 2017) se informaba que eran 19,1% los pacientes con DM al cabo de 1 año y 33,3% al cabo de 5 años³³⁶. En el estudio ya comentado de Savioli *et al.* también se evaluó el desarrollo de DM, observando que la prevalencia de diabetes *de novo* aumentaba ligeramente de 19,0% en el primer año post-TP (11 pacientes desarrollaron DM entre los 58 que no eran diabéticos pre-TP, del total de 67 pacientes en el estudio), a 20,7% en el segundo año post-TP, cifra que se mantenía en el tercer año post-TP (12 de 58 pacientes)³⁷⁹.

En relación al desarrollo de DM *de novo* en el post-TP, la incidencia observada en la muestra es similar, por tanto, a la descrita en la literatura científica. Sin embargo, aunque se aprecie esta similitud, en base al mismo argumento ya expuesto en el apartado de valoración de la HTA post-TP, debe tenerse en cuenta que los resultados de la muestra no tienen por qué encontrar en la información de la literatura científica un buen comparador. En los informes anuales de la ISHLT se recopila información de multitud de centros durante varios años de seguimiento, mostrando los datos de manera global, sin especificar qué fármacos conforman la terapia inmunosupresora de mantenimiento. Esto es un detalle a tener presente ya que, en relación al desarrollo de DM, se conoce que la incidencia de este evento es mayor con la administración de tacrolimus que con ciclosporina³⁰, por lo que sería interesante, a efectos de valorar la incidencia de este evento, poder disagregar un poco más la información del registro internacional.

Además, el hecho de desconocer qué tipo de frecuencias se presentan en los informes de la ISHLT (casos incidentes o casos prevalentes del evento), es otro punto que impide extraer conclusiones directas en relación con este punto.

En el análisis de regresión logística no hubo ninguna variable que mostrase relación con el desarrollo de DM de una manera estadísticamente significativa. Por supuesto, tampoco las variables relacionadas con la variabilidad intrapaciente de tacrolimus que eran el objeto de estudio primordial.

Al igual que ocurre con la HTA, no hay estudios que analicen la variabilidad en las concentraciones de tacrolimus y el riesgo de desarrollar DM *de novo* en ningún tipo de trasplante de órgano sólido, por lo que los resultados de esta muestra no pueden ser comparados con otras series de pacientes y constituyen un referente para futuros estudios.

7.6.3.3. *Hipercolesterolemia post-TP*

Dentro de la muestra de estudio había 144 receptores susceptibles de desarrollar hipercolesterolemia, siendo 95 pacientes (65,97%) los que finalmente desarrollaron este evento.

Al analizar el promedio de tiempo hasta el diagnóstico de hipercolesterolemia, éste fue de 58 días.

Al evaluar la incidencia de desarrollo de hipercolesterolemia *de novo* en la muestra se observa que al cabo de 1 año la cifra es de 53,47% (77 pacientes, de 144 susceptibles) y, al cabo de 5 años, de 64,58% (93 de 144).

Este porcentaje es menor que el documentado en otros tipos de trasplante de órgano sólido.

Aunque la hiperlipidemia se produce en todos los tipos de trasplante de órgano sólido, su prevalencia varía en función del tipo de órgano transplantado, siendo más elevada en el caso de los receptores de un trasplante cardíaco y menor en otro tipo de órganos ³⁹⁰. En trasplante cardíaco se ha descrito una prevalencia temprana estimada de hiperlipidemia del 60% tras el primer año post-trasplante ³⁹¹. En cuanto a TP, Silverborn *et al.* llevaron a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en receptores adultos de TP y cardiopulmonar en el cual observaron que la prevalencia de hiperlipidemia de nueva aparición era del 17% al año del trasplante, del 26% a los 2 años, del 48% a los 5 años y del 62% a los 10 años del trasplante ³⁹². Nash *et al.* evaluaron la prevalencia de hiperlipidemia en 108 receptores de TP con fibrosis quística y tratamiento con inhibidores de calcineurina (59 pacientes en tratamiento con ciclosporina y 49 con tacrolimus), observando que la cifra se encontraba en torno al 32% y que la cifra de colesterol total post-TP

se encontraba elevada en una proporción significativamente mayor en aquellos receptores en tratamiento con ciclosporina (42,4%) en comparación con los que recibían tacrolimus (20,4%) ($p=0,02$) ³⁹³.

A la hora de valorar la incidencia de hipercolesterolemia *de novo* de manera específica en el ámbito del TP, coincidiendo con lo ya expuesto en el apartado de HTA, la ISHLT dejó de comunicar en 2016 la información relacionada con la hipercolesterolemia en el post-TP en sus informes anuales. En ese último informe se indicaba que esta comorbilidad aparecía hasta en el 31,5% de los receptores durante el primer año post-TP y en el 58,2% de los pacientes al cabo de 5 años (información obtenida de los receptores de TP entre enero de 2004 y junio de 2014) ³⁷⁸.

El estudio de Savioli *et al.* también evaluó el desarrollo de hipercolesterolemia en el total de 67 receptores de TP que incluía su muestra. Los autores observaron que, de los 63 receptores que no presentaban hipercolesterolemia de manera previa al TP, un total de 21 (33,3%) la desarrollaba al cabo del primer año post-TP y eran 23 (36,5%) los que la presentaban al cabo del segundo y tercer año postrasplante ³⁷⁹.

En la muestra de estudio, por tanto, se observa que la incidencia de desarrollo de hipercolesterolemia en el post-TP es mayor que lo publicado en la literatura. Sin embargo, es preciso señalar, una vez más, que probablemente no se trate de cifras comparables por las mismas razones ya expuestas para la valoración del desarrollo post-TP de HTA y DM.

En el análisis de regresión logística binaria la edad en el momento del TP mostró una relación estadísticamente significativa con la aparición de hipercolesterolemia ($p=0,020$). Esta es una relación descrita en la literatura científica, sin ser un hecho específico de los receptores de un trasplante, existiendo evidencias de que la prevalencia de hipercolesterolemia es mayor cuanto mayor es la edad biológica ³⁹⁴, especialmente durante la juventud y edad media de la vida ³⁹⁵.

Ninguna de las variables asociadas a la cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus mostró una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de hipercolesterolemia en el análisis de regresión logística.

Al revisar la literatura científica, existe un estudio de cohortes retrospectivo unicéntrico que incluyó 1.343 receptores adultos de trasplante renal en el cual se incluyó entre sus objetivos secundarios el estudio del desarrollo de dislipemia post-trasplante. Los pacientes se clasificaron en alta o baja variabilidad intrapaciente de tacrolimus en base a un umbral de CV de 30%, sin poder demostrar una asociación entre la variabilidad y el desarrollo de dislipemia (grupo de baja variabilidad: 176/766 pacientes, esto es, un 23,0% pacientes *versus* grupo de alta variabilidad: 150/577 pacientes, esto es, un 26,0%; $p=0,22$) ²⁸².

Salvo por este estudio realizado en receptores de trasplante renal, los resultados de la muestra de este trabajo de Tesis Doctoral no encuentran en la literatura series de pacientes con las que ser comparados en cuanto a la evaluación de la variabilidad intrapaciente y el desarrollo de hipercolesterolemia en el post-trasplante.

7.6.3.4. Deterioro de función renal post-TP

Del total de 193 pacientes categorizados como susceptibles de poder experimentar un deterioro de la función renal, un total de 162 (83,94%) acabaron presentando dicho deterioro tras el inicio de tratamiento inmunosupresor en el post-TP.

En la muestra de estudio de esta Tesis Doctoral se observó que, al cabo de 1 año, 127 pacientes (65,80%, de los 193 receptores susceptibles de desarrollar el evento) presentaron deterioro de función renal *de novo*, y, al cabo de 5 años, eran 162 (83,94%, respecto al total de susceptibles).

En la muestra de estudio se consideró que un receptor presentaba un deterioro de función renal *de novo* cuando en los informes clínicos realizados por el personal de la Unidad de Trasplante Pulmonar se hacía referencia a dicha condición tras objetivarse a nivel analítico un empeoramiento de la función renal en pacientes que previamente tenían una función renal normal.

El promedio de tiempo hasta la aparición de deterioro de la función renal fue de 180 días.

Los informes anuales publicados por la ISHLT muestran información sobre la influencia del deterioro de la función renal sobre el desarrollo de BOS y supervivencia de los receptores, pero en los últimos años se ha dejado de comunicar el dato sobre la frecuencia total de receptores con deterioro de función renal en el post-TP.

La información publicada en el año 2016 (a partir de datos de pacientes trasplantados entre enero de 1994 y junio de 2014) reflejaba que el 20,6% de pacientes presentaban disfunción renal al cabo de 1 año y 53,6% al cabo de 5 años ^{ANOTACIÓN nº10} ³⁷⁸. En 2019, último informe con datos de este evento (a partir de información de pacientes trasplantados entre enero de 1995 y junio de 2017) se informaba que eran 5,6% pacientes al cabo de 1 año y 16,0% al cabo de 5 años los que presentaban disfunción renal severa ^{ANOTACIÓN nº11} ³³⁶.

A pesar del interés de esta comorbilidad, las cifras observadas en la muestra no son comparables con las reportadas desde la ISHLT: en primer lugar porque desconocemos si desde la ISHLT se recogen los porcentajes globales de presencia de deterioro de función renal en el post-TP o únicamente los porcentajes de desarrollo *de novo* de esta condición y, en segundo lugar, porque no se ha utilizado el mismo criterio para definir el deterioro de función renal (la propia ISHLT ha modificado su definición con el tiempo, siendo las del último informe representativas únicamente de casos graves de deterioro de la función renal).

Por otra parte, en el análisis univariante el diagnóstico de hepatopatía pre-TP mostró una asociación estadísticamente significativa con la aparición de deterioro de función renal en el seguimiento tras el TP ($p=0,049$) y se mantuvo como factor de riesgo independiente en el análisis multivariante (HR=2,096; IC al 95%: 1,019-4,313; $p=0,044$). En la literatura se encuentra bien descrita la existencia de una asociación entre el deterioro de función de ambos órganos (hígado y riñón). Sin embargo, el mecanismo por el cual se produce un deterioro de función renal en pacientes con enfermedad hepática resulta complejo, proponiéndose una combinación de

¹⁰ **ANOTACIÓN** – La ISHLT incluía en 2016 dentro del apartado de disfunción renal información sobre lo siguiente: creatinina anormal ($\leq 2,5$ mg/dL), creatinina $>2,5$ mg/dL, diálisis crónica, necesidad de trasplante renal.

¹¹ **ANOTACIÓN** – La información de 2019 de la ISHLT es por tanto diferente a la de 2016, reflejando específicamente los datos de disfunción renal grave, que incluyen: creatinina $>2,5$ mg/dL, diálisis crónica y necesidad de trasplante renal.

diferentes factores que actúan de manera conjunta sobre la circulación renal, como son cambios a nivel de la circulación arterial sistémica, hipertensión portal, activación de factores vasoconstrictores y supresión de factores vasodilatadores^{396, 397, 398}.

Además, en la regresión logística se apreció que para dos de las variables relacionadas con la cuantificación de variabilidad intrapaciente de tacrolimus existía una asociación que se podía considerar estadísticamente significativa: el disponer de >50% de los niveles de tacrolimus fuera del intervalo terapéutico ($p=0,039$) y la agrupación de los pacientes en alta y baja variabilidad en función del valor promedio de DMA usando las C0: así, el grupo con $DMA \geq 16,47\%$ se asociaba a un mayor riesgo de aparición de deterioro de la función renal ($p=0,045$).

En estudios previos realizados en trasplante renal en los que se empleó la DMA como medida de cuantificación de la variabilidad intrapaciente también se observó una relación entre la alta variabilidad y el deterioro de función renal en el post-TP. Borra *et al.*, en una muestra de 297 receptores de trasplante renal observaron, tras realizar un análisis multivariante, que la variabilidad intrapaciente de tacrolimus era un factor de riesgo independiente asociado con el fallo del injerto, definido como pérdida del injerto, nefropatía crónica confirmada por biopsia o duplicación de los niveles de creatinina entre el mes 12 postrasplante y el último seguimiento disponible ($p=0,003$)²⁴². Shuker *et al.* también observaron en un estudio de cohortes retrospectivo que el grupo de alta variabilidad presentaba una mayor incidencia de duplicación de los valores de creatinina sérica durante el seguimiento²⁴⁰ y Whalen *et al.* objetivaron que los pacientes con baja variabilidad presentaban mejores valores de TFG en las visitas de seguimiento al cabo de 1, 2, 3 y 4 años postrasplante renal ($p<0,0001$)²³⁹.

En el trasplante renal, la función renal depende de la función del injerto y de la posible toxicidad del tratamiento inmunosupresor, por lo que no se puede hacer una comparación directa con el TP en el cual el deterioro de función renal se relacionaría de forma más directa con la nefrotoxicidad por tacrolimus. Sin embargo, los datos que relacionan la variabilidad en los

niveles de tacrolimus en trasplante renal pueden avalar los resultados obtenidos en la muestra de estudio en TP.

La cuantificación de los IND de tacrolimus por paciente también mostró una relación con el deterioro de función renal en la muestra de estudio ($p=0,004$), de modo que los pacientes con un IND más bajo presentaron mayor nefrotoxicidad. Dicha relación no se observó con los niveles de tacrolimus sin normalizar por la dosis. Aunque puede resultar paradójico, este fenómeno también se ha observado en pacientes trasplantados renales; así, Thölking *et al.* describen en un grupo de 55 trasplantados renales que un bajo IND ($<1,05 \text{ ng/mL} \times 1/\text{mg}$) se relacionó con mayores concentraciones de tacrolimus a las 2 horas (C2) y mayor grado de nefrotoxicidad a pesar de que los niveles de C0 fueron comparables³⁹⁹. En el caso de la muestra de estudio, no se dispone de niveles de C2 que nos permitan verificar este posible mecanismo para explicar el aumento de nefrotoxicidad.

7.6.3.5. Otras toxicidades: infecciones y neoplasias

En el estudio se contempló el registro de otras variables que guardan relación también con las toxicidades asociadas a la inmunosupresión farmacológica, como son las infecciones y el desarrollo de neoplasias. La producción de estas toxicidades es bien conocida y aparece recogida dentro del apartado “4.8. Reacciones adversas” de la ficha técnica de tacrolimus⁵⁸.

7.6.3.5.1. Infecciones post-TP

En relación a las infecciones, concretamente se recogió información sobre la detección de carga viral positiva para CMV en algún momento del post-TP y, en los casos positivos se registró la fecha y si existía asociada algún tipo de afectación orgánica.

Del total de receptores de la muestra, 103 (52,82%) presentaron una carga viral positiva para CMV en algún momento del seguimiento y, de ellos, hubo 12 pacientes en los que se identificó

afectación a nivel orgánico, siendo la enfermedad gastrointestinal la más frecuente (41,67% de los casos con afectación orgánica).

En el área de TP se han reflejado cifras de infección por CMV en el postrasplante que oscilan entre 30-86% ⁴⁰⁰.

En cuanto a la frecuencia de la afectación a nivel orgánico, donde se incluyen los casos de pacientes con presencia de signos y/o síntomas clínicos y/o evidencia de aislamiento de CMV a nivel de algún tejido ⁴⁰¹, en la literatura se describe que la localización más común de enfermedad por CMV es el tracto gastrointestinal, independientemente del tipo de trasplante ⁴⁰².

Los pacientes que componen la muestra de este estudio presentaron incidencias que coinciden con lo descrito en cuanto a la infección y enfermedad por CMV en el postrasplante.

Al evaluar la influencia de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus sobre el desarrollo de infección por CMV en el post-TP se observó que al dividir la muestra de estudio en 2 grupos en función del promedio de CV usando las CO_{Tac}, la aparición de carga viral positiva de CMV era significativamente mayor en el grupo de baja variabilidad (59,46% de los pacientes en el grupo con CV<21,76% *versus* 44,05% en el grupo de CV≥21,76%; *p*=0,033). De manera similar, al emplear como medida de cuantificación la DMA usando las CO_{Tac}, hubo un mayor número de pacientes con detección de carga viral positiva para CMV en el grupo de baja variabilidad que en el de alta variabilidad (60,18% de los pacientes en el grupo con DMA<16,47% *versus* 42,68% en el grupo de DMA≥16,47%; *p*=0,016).

Este es un hallazgo inesperado, dado que generalmente se ha asociado un mayor tiempo dentro del intervalo terapéutico con un menor riesgo de desarrollo de infecciones ^{244, 271, 272, 403}.

En línea con lo observado en la muestra de estudio de esta Tesis Doctoral, existe un estudio observacional retrospectivo unicéntrico realizado por Dopazo *et al.* en 140 receptores de trasplante hepático en el cual se observó una mayor frecuencia de infecciones en general en el grupo de baja variabilidad intrapaciente (cuantificado mediante el CV usando el IND), siendo

esta diferencia entre grupos estadísticamente significativa en el periodo comprendido entre el posttrasplante inmediato y el mes 3: 25% frente a 9% ($p=0,04$). Además, dentro del grupo de baja variabilidad también se documentaron más casos de infección por CMV ²⁹⁵.

En el artículo publicado por Dopazo *et al.*, los autores plantean una serie de hipótesis para intentar justificar este hallazgo: por un lado, exponen que, en comparación con el trasplante renal, los injertos hepáticos tienen menor alorreactividad, por lo que requieren un menor nivel de inmunosupresión y son menos vulnerables a la subexposición a tacrolimus; por otro lado, los pacientes con una alta variabilidad de tacrolimus (entendiendo como tal concentraciones fluctuantes de tacrolimus, con episodios alternos de subexposición y sobreexposición al fármaco) podrían presentar una mayor predisposición a fallecer durante los períodos de sobreexposición y, de esta forma, estos pacientes no se encontrarían por ello incluidos en el análisis cuantitativo de la variabilidad ²⁹⁵. Aunque el trabajo de Dopazo *et al.* se realizó en otra modalidad de trasplante, la segunda de las hipótesis que plantean para justificar la presencia de mayor número de infecciones en el grupo de baja variabilidad sí sería extrapolable a estudios realizados en otras modalidades de trasplante, como el TP.

[7.6.3.5.2. Neoplasias post-TP](#)

En relación con el desarrollo de neoplasias tras el TP, fueron 35 los pacientes que presentaron un diagnóstico de neoplasia en el seguimiento (lo que representa el 17,95% de la muestra). Atendiendo al tipo de localización, las tres categorías más frecuentes fueron las neoplasias cutáneas no-melanoma (11 pacientes, 31,43% del total de pacientes con neoplasias), las neoplasias pulmonares (9 pacientes, 25,71%) y las de localización en aparato digestivo (8 pacientes, 22,86%).

En un estudio de cohortes retrospectivo unicéntrico realizado en pacientes receptores de un TP entre enero de 2006 y diciembre de 2017, se documentó que el tipo de neoplasias malignas más

frecuentes en el post-TP eran las cutáneas no-melanoma (86,3%), seguidas en frecuencia por las neoplasias de órganos sólidos (7,6%) ⁴⁰⁴.

En un artículo de revisión que describe las neoplasias más frecuentes en receptores de TP, los autores coinciden en que los cánceres de piel no-melanoma son los primeros en frecuencia, seguidos por el cáncer de pulmón ⁴⁰⁵. Además, el cáncer de pulmón se ha identificado como más frecuente entre los receptores de un trasplante de órgano sólido que en la población general ⁴⁰⁶. En un amplio estudio poblacional realizado en receptores de trasplantes en Estados Unidos se ha documentado de manera específica que los receptores de TP son los que presentan un mayor riesgo de cáncer de pulmón, seguidos por los receptores de trasplantes de corazón, hígado y riñón ⁴⁰⁷. Este mayor riesgo de cáncer pulmonar puede relacionarse con que los receptores de TP suelen presentar enfermedades pulmonares relacionadas con el tabaquismo, como la EPOC, que pueden ser precisamente la indicación para el trasplante. En los pacientes que reciben un TP unipulmonar se ha observado que el desarrollo de neoplasias pulmonares suele ocurrir en el pulmón nativo ^{408, 409, 410} y que, en aquellos pacientes en los cuales el diagnóstico de cáncer de pulmón se realiza en los primeros 6 meses post-TP, éste suele ser por descubrimiento del mismo en el pulmón explantado ^{411, 412}.

En la muestra de estudio se observó que al evaluar la influencia de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus sobre el desarrollo de neoplasias durante el post-TP, la cifra era mayor en el grupo de baja variabilidad. Este hallazgo fue estadísticamente significativo al emplear como medida el promedio de CV usando IND (23,71% de los receptores en el grupo con CV<20,26% *versus* 12,24% en el grupo de CV≥20,26%; *p*=0,037).

Este hallazgo, de manera similar a lo observado en cuanto al desarrollo de infecciones, resulta paradójico. Una posible explicación, al igual que se ha comentado para las infecciones, podría ser que aquellos receptores con una alta variabilidad a expensas de períodos de suprainmunosupresión podrían presentar una mayor mortalidad y, por ello, no se encontrarían incluidos en el análisis.

7.6.4. Supervivencia de los receptores de TP

Los principales factores que condicionan la supervivencia a largo plazo de los receptores de un TP son la aparición de rechazo agudo, el desarrollo de DCI, las complicaciones infecciosas, la toxicidad de los fármacos y el desarrollo de neoplasias malignas ⁷⁸.

A pesar de los avances experimentados en las últimas décadas en el ámbito de la técnica quirúrgica y de la inmunosupresión post-TP, la supervivencia a largo plazo sigue siendo baja, en comparación con otras modalidades de trasplante de órgano sólido.

Así, la mediana de supervivencia global post-TP en adultos (cifra reportada desde la ISHLT a partir de datos obtenidos entre 2010-junio de 2017) es de 6,7 años ¹²; mientras que la mediana de supervivencia en receptores de trasplante renal se ha informado que es de 12,4 años; en trasplante hepático cadavérico en adultos de 11,1 años y en trasplante cardíaco en adultos, de 9,4 años ⁴¹³.

Con fecha 31/12/2023 se identificó que un total de 130 receptores (66,67%) de la muestra de estudio permanecían vivos. En este estudio, el promedio de supervivencia de los receptores fue de 6,06 años, cifra en consonancia con la comunicada por la ISHLT, mencionada en el párrafo anterior.

En cuanto a la información de supervivencia por años, el 97,95% de los receptores del estudio sobrevivieron al primer año post-TP y 76,41% sobrevivían pasados los 5 años post-TP.

Estas cifras son similares a los resultados comunicados desde diferentes centros con experiencia en la realización de TP que describen cifras de supervivencia que superan el 90% al año, el 60-70% a los cinco años y el 40-50% a los 10 años ³²⁶.

La Red de Adquisición y Trasplante de Órganos/Registro Científico de Receptores de Trasplantes (OPTN/SRTR, por su nombre en inglés *US Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR)*), organismo al que ya se ha hecho referencia previamente en este apartado de Discusión, informa que la supervivencia de

los receptores de TP realizados entre los años 2015 a 2017, era del 89,0% al cabo de 1 año y del 60,5% al cabo de 5 años; siendo esta supervivencia a 5 años la más baja entre todos los trasplantes de órganos sólidos (páncreas: 88,7%; riñón: 87,5%; hígado: 81,6%; corazón: 81,1%; intestino: 61,7% ³²⁷. En el informe publicado en 2024 por la OPTN /SRTR se refleja además el dato complementario correspondiente a la mortalidad a 1 año post-TP (calculada a partir de la información de TP realizados en 2021), que era del 12,2% y la cifra de mortalidad a 5 años (calculada a partir de los datos de los TP realizados en 2017), que era del 40,4% ⁴¹⁴.

Por lo tanto, los datos observados en la muestra de estudio son mejores respecto a los comunicados por la OPTN/SRTR.

De los 65 pacientes que no sobrevivieron dentro de la muestra de estudio, al analizar las causas de exitus, se observó que la etiología más frecuente la conformaban las infecciones (35,38% del total de exitus), siendo más de la mitad de origen vírico. Las siguientes causas más frecuentes de exitus identificadas en la muestra fueron las neoplasias y el rechazo del aloinjerto, con cifras muy similares, 14 casos (21,50%) y 13 casos (20,00%), respectivamente. Entre las neoplasias, las más frecuentes fueron las pulmonares (64,29% en el total de causa de exitus por neoplasia). En cuanto al tipo de rechazo que condicionó el exitus, la DCI fue la causa mayoritaria (12 de 13 casos de rechazo con exitus, 92,31%), siendo la distribución por fenotipos BOS y RAS idéntica, 5 casos de cada uno de ellos y hubo además 2 casos de exitus por DCI en los cuales no se pudo llegar a concretar cuál era el fenotipo.

En la literatura científica, se señala al desarrollo de DCI como la causa más importante de disminución de la supervivencia, siendo la forma más característica el BOS ³⁷².

En este sentido, al evaluar los hallazgos de la muestra de estudio, aunque la causa de exitus más frecuente fueron las infecciones, es importante fijarse en el análisis descriptivo del tipo de infecciones, que refleja que las de origen vírico fueron las que mayoritariamente condicionaron el fallecimiento de los receptores y, de manera específica, una gran parte fueron infecciones por

el virus SARS-CoV-2 (84,62% del total de procesos infecciosos víricos que causaron exitus), dado que el periodo de estudio y seguimiento de los pacientes de la muestra incluye la etapa de pandemia por COVID-19.

Por tanto, la diferente distribución de las causas de exitus de la muestra de estudio respecto a lo reportado en la literatura científica no puede ser evaluada sin tener en cuenta la influencia de la pandemia en la evolución de los pacientes.

Al llevar a cabo un análisis de regresión de Cox se observó que las siguientes variables se relacionaban de manera estadísticamente significativa con la supervivencia de los receptores: la edad en el momento del TP ($p=0,025$) y el tipo de TP realizado, mostrando una asociación entre la realización de TP bipulmonar y una mayor supervivencia del receptor ($p<0,001$). Al realizar un análisis multivariante, el tipo de trasplante (unipulmonar o bipulmonar) se mantuvo como factor independiente ($HR=3,352$; IC al 95%:1,994-5,635; $p<0,001$).

Con relación a este último punto, ser receptor de un TP unipulmonar se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad a 1 año que ser receptor de un TP bipulmonar ¹⁸⁰. También relacionado con el tema de la influencia del tipo de TP realizado y la supervivencia de los receptores, Miggins *et al.* realizaron una revisión retrospectiva que incluía a todos los pacientes de la base de datos UNOS (del inglés, *United Network for Organ Sharing*) y observaron que los pacientes a los que se les había realizado un TP bipulmonar presentaban una mayor longevidad ($p<0,0001$) ⁴¹⁵.

No se observó ningún tipo de asociación entre la influencia de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus y la supervivencia de los receptores de la muestra de estudio. Hay que tener en cuenta que los estudios que analizan supervivencia y los factores que la determinan suelen necesitar una muestra de pacientes amplia, ya que los factores que determinan la mortalidad son variados. Además, puede haber diferencias a lo largo del tiempo entre los pacientes que componen la muestra de estudio debido, entre otros, a cambios en el protocolo

inmunosupresor, que pueden determinar cambios en la supervivencia no controlados con las variables que fueron recogidas en este estudio.

Debido a lo anteriormente comentado, aunque sí se ha identificado un factor como es la influencia que ha podido tener la pandemia por COVID-19 sobre la mortalidad en los pacientes de la muestra, podría haber otros factores que no han podido ser identificados.

En la actualidad, los estudios que exploran la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en el área de TP y su influencia sobre la evolución general de los pacientes son escasos. En cuanto a las referencias de estudios que valoran de manera específica la influencia de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus sobre la supervivencia de los receptores en el post-TP, la publicación de Gallagher *et al.* figura entre las primeras que explora este tema. En su estudio, con 110 pacientes adultos, empleando la DE como medida de cuantificación, observaron que valores altos de DE en el periodo comprendido entre mes 6 y mes 12 post-TP incrementaban, de manera independiente, el riesgo de muerte (HR:1,27; IC al 95%: 1,08-1,51; $p=0,005$) ³⁰⁴. Una diferencia entre su estudio y el de este trabajo de Tesis Doctoral es el método empleado para realizar el cálculo de la variabilidad ya que, en el estudio de Gallagher *et al.* inicialmente realizaron el cálculo de la variabilidad empleando todos los niveles de tacrolimus disponibles para cada paciente, tanto intrahospitalarios como ambulatorios. En el estudio de esta Tesis Doctoral se decidió excluir los niveles correspondientes a ingresos hospitalarios, con el fin de evitar la posible variabilidad en las determinaciones como consecuencia de factores clínicos y modificaciones en la medicación concomitante que suelen encontrarse asociados a los períodos de ingreso. Con todo, Gallagher *et al.* comentan que, tras excluir los valores correspondientes a valoraciones intrahospitalarias, sus hallazgos en relación a una asociación entre mayor DE y mayor mortalidad se mantenían: HR: 1,36; IC al 95%: 1,09-1,70; $p=0,006$.

Sin embargo, existen otras diferencias entre el planteamiento de su estudio y el de este trabajo de Tesis Doctoral, ya que Gallagher *et al.* dividieron el periodo de seguimiento en 0-6 meses, 6-12 meses y 12-24 meses post-TP y, dado que el valor de DE fue similar en el periodo

correspondiente a meses 6-12 y meses 12-24 post-TP (2,84 µg/litro; RIC: 2,16-4,13 y 2,85 µg/litro; RIC: 2,00-3,77, respectivamente, con $p=0,73$), los autores decidieron emplear el valor correspondiente a la DE entre meses 6-12 para todos los análisis realizados a partir de mes 6 post-TP. En el trabajo correspondiente a esta Tesis Doctoral no se realizó ninguna subdivisión del periodo de tiempo evaluado que incluye desde el mes 3 al mes 12 post-TP, por lo que difiere respecto a lo explorado en el estudio de Gallagher *et al.* donde, al disponer de un mayor seguimiento podría existir una mayor probabilidad de reflejar fluctuaciones en los niveles en sangre de tacrolimus.

En otro estudio realizado en 228 adultos receptores de TP, publicado por Du *et al.*, se empleó el CV para realizar el cálculo de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus. En dicho estudio no se observó correlación entre la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en el periodo comprendido entre los 0-3 meses post-TP y mortalidad; sin embargo, sí se observó una asociación entre presentar un $CV \geq 30\%$ en el periodo comprendido entre los 3-12 meses post-TP y un mayor riesgo de mortalidad (análisis de regresión de Cox: HR=2,543; IC al 95%: 1,336-4,839; $p=0,004$; Kaplan Meier: $p<0,001$) ³⁰⁹. En el estudio de Du *et al.* se emplearon todos los niveles, intrahospitalarios y ambulatorios, para el cálculo de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus, por lo que esta decisión podría influir en los resultados observados, reflejando una mayor variabilidad como consecuencia de incluir las determinaciones correspondientes a periodos de ingreso.

Por todo lo expuesto anteriormente, existen grandes diferencias en cuanto a la metodología empleada por diferentes autores para realizar el cálculo de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus. Estas diferencias se observan tanto en cuanto a la elección de la medida de cuantificación, al tipo de niveles incluidos en los cálculos (incluyendo o no las determinaciones intrahospitalarias), pero también al periodo de tiempo evaluado. Es por ello, que no sorprende que la variabilidad de los niveles de tacrolimus no se haya mostrado como un factor con influencia en la supervivencia de los pacientes incluidos en el trabajo de esta Tesis Doctoral.

7.7. Puntos fuertes y limitaciones del estudio

Este estudio es el primero que evalúa la influencia de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus sobre la evolución de los receptores de un TP en la comunidad autónoma de Cantabria.

La naturaleza observacional de este estudio hace que, por su tipo de diseño, pueda presentar sesgos. Para su realización fue necesaria la recogida de datos de manera retrospectiva en gran parte de los casos. Sin embargo, se recogieron los datos de todos los pacientes consecutivos que recibieron un TP en nuestro centro y la información necesaria para la realización del estudio se compone de datos que son recogidos sistemáticamente y de manera pormenorizada en las historias clínicas de los pacientes. De hecho, la Unidad de TP del Servicio de Neumología del HUMV dispone de una base de datos propia en la que se recogen sistemáticamente todos aquellos datos necesarios para el seguimiento de los pacientes según práctica clínica y también para el análisis de la actividad asistencial (estadísticas, memorias, etc) según parámetros científicamente aceptados. Ello permite comparar en muchos casos los resultados que se obtienen en el HUMV con los reportados por organismos nacionales (ONT) o internacionales (ISHLT).

Otra posible limitación que podría ser mencionada en relación al diseño, es que se trata de un estudio unicéntrico. Sobre este punto, debe señalarse que el HUMV es uno de los centros de referencia para la realización de TP en la región norte de España, por lo que la muestra de este estudio engloba a una cifra amplia de receptores de este tipo de trasplante de órgano sólido y, por tanto, consideramos que esta característica es realmente una fortaleza a la hora de valorar el tamaño muestral de este trabajo, ya que en el HUMV se realiza aproximadamente una décima parte de los trasplantes anuales de este tipo de modalidad de España. Además, este diseño unicéntrico presenta como ventaja la homogeneidad en cuanto a la pauta de tratamiento inmunosupresor y al seguimiento de los pacientes, en base al empleo de protocolos únicos para todos los pacientes en seguimiento en la Unidad de Trasplante Pulmonar del HUMV.

A la hora de evaluar los factores que pueden interferir en la variabilidad intrapaciente, deben tenerse en cuenta diversos factores como son el grado de cumplimiento terapéutico o el perfil farmacogenético de los receptores; sin embargo, estas variables no fueron exploradas, aunque podrían aportar una información complementaria, por su posible influencia a la hora de alcanzar los niveles diana de inmunosupresión.

En el diseño del cuaderno de recogida de datos no se contempló la recogida de información sobre toxicidad neurológica durante el seguimiento, que es un tipo de toxicidad clínicamente relevante. Sin embargo, ésta se asocia en mayor medida al empleo de ciclosporina, por lo que al ser únicamente objeto de este estudio los receptores en tratamiento con tacrolimus, se consideró menos esperable la aparición de este evento en el seguimiento.

En relación al periodo de seguimiento de la muestra de estudio para cada evento, éste fue de un mínimo de 3 años, por lo que este trabajo aporta información sobre la evolución más allá del primer año post-TP, a diferencia de otros estudios.

En la actualidad no se dispone de métodos uniformes para explorar la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en pacientes trasplantados.

Diversos factores influyen en la complejidad de este análisis: características específicas de cada modalidad de trasplante de órgano sólido, diferencias en los protocolos de tratamiento inmunosupresor entre centros, diferentes medidas de cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus disponibles, ausencia de método definido para establecer un umbral diferenciador, falta de consenso sobre qué determinaciones incluir y períodos de tiempo evaluables, entre otros.

Además de la falta de consenso comentada en el ámbito del trasplante en general, los estudios realizados en TP son especialmente escasos.

En este trabajo se ha realizado la cuantificación de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus empleando diferentes formas de medida (DE, CV y DMA), por lo que sus resultados pueden ser comparados con un mayor número de estudios que si únicamente se hubiese empleado una

medida. Esto se puede considerar una fortaleza dado que, en primer lugar, la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en esta modalidad de trasplante de órgano sólido ha sido escasamente estudiada (motivo por el cual se planteó de manera inicial la realización de esta Tesis Doctoral) y, en segundo lugar, los estudios publicados hasta la actualidad en TP han empleado para la cuantificación de la variabilidad una única medida que es diferente en cada uno de ellos, lo que hace compleja la comparabilidad entre sus resultados.

Conclusiones

8. Conclusiones

Conclusiones principales de este estudio:

1. Con respecto a la influencia de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en la evolución post-TP, en la muestra de estudio se observó que una variabilidad ≥ 2 DE se asociaba de manera estadísticamente significativa con el hecho de presentar 2 o más episodios de rechazo agudo durante el seguimiento post-TP ($p=0,019$), así como con una menor supervivencia libre de rechazo agudo ($p=0,012$).
2. Con respecto a la influencia de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en la evolución post-TP, los receptores con una alta variabilidad intrapaciente calculada mediante el CV de los IND presentaron con mayor frecuencia 2 o más episodios de rechazo agudo durante el seguimiento post-TP ($p=0,034$).
3. Con respecto a la influencia de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus en la evolución post-TP, aunque los pacientes con una alta variabilidad calculada mediante la DMA de los IND presentaron con mayor frecuencia 2 o más episodios de rechazo agudo durante el seguimiento post-TP, esta asociación no llegó a alcanzar la significación estadística.
4. La incidencia de DCI al cabo de 1 año y 5 años post-TP fue menor que la observada en la literatura. Es posible que este hecho guarde relación con el empleo de azitromicina dentro del protocolo de tratamiento post-TP desde el año 2017.
5. El desarrollo de DCI en la muestra de estudio mostró asociación con la edad en el momento del TP, el antecedente de haber presentado algún episodio de rechazo agudo y la detección de carga viral positiva para CMV, en consonancia con lo descrito en la literatura científica. Al realizar un análisis multivariante, únicamente la edad y el antecedente de haber presentado algún rechazo agudo se mantuvieron como factores independientes.

6. No se observó ningún tipo de asociación entre la variabilidad intrapaciente de tacrolimus y el desarrollo de DCI en los receptores de la muestra de estudio.
7. Las variables estudiadas de monitorización de niveles de tacrolimus en sangre y de su variabilidad intrapaciente no mostraron ningún tipo de asociación con el desarrollo de toxicidades cardiovasculares (HTA, DM, hipercolesterolemia y deterioro de la función renal) en el seguimiento post-TP.
8. Disponer de >50% de los niveles de tacrolimus fuera del intervalo propuesto de inmunosupresión mostró una asociación con la aparición de deterioro de la función renal en el post-TP ($p=0,039$).
9. Al analizar las causas de exitus de la muestra de estudio se observó que la etiología más frecuente eran las infecciones, especialmente de origen vírico. Este resultado difiere de lo descrito en la literatura científica, donde la primera causa de fallecimiento en receptores de TP es el desarrollo de DCI. Sin embargo, el hallazgo de este estudio guarda relación con la etapa de pandemia por COVID, incluida en el periodo de estudio.
10. No se identificó que la variabilidad intrapaciente de tacrolimus fuese un factor relevante sobre la supervivencia en el post-TP de los pacientes.
11. La práctica clínica del HUMV puede haber influido en los resultados obtenidos en este estudio: el centro cuenta con una amplia experiencia en el manejo de este tipo de trasplante y, de manera rutinaria, muchas de las circunstancias que podrían hacer fluctuar las concentraciones en sangre de tacrolimus son anticipadamente contempladas, realizando ajustes en la dosificación del tratamiento en un intento de evitar las consecuencias de dichas fluctuaciones en el nivel de inmunosupresión. Debido a ello, es posible que la variabilidad intrapaciente de tacrolimus detectada en la muestra de estudio se encuentre considerablemente reducida.

ANEXOS

ANEXO I. Protocolo de inmunosupresión empleado en pacientes transplantados pulmonares del HUMV

El protocolo empleado en el HUMV contempla la utilización de diferentes tipos de fármacos inmunosupresores³¹⁵:

- Fármaco inductor: basiliximab.
- Triple terapia inmunosupresora de mantenimiento:
 - Fármaco inhibidor de calcineurina: tacrolimus (opción preferida) o ciclosporina.
 - Corticoides.
 - Antimetabolitos: ácido micofenólico en forma de micofenolato de mofetilo o de micofenolato sódico.
- Inmunomodulador: azitromicina.
- Inhibidores del m-TOR (everolimus en ocasiones).

En esta Tesis Doctoral ya se ha descrito el empleo de tacrolimus, al ser el fármaco sobre el cual se centra la realización de este estudio, y se ha explicado también la realización de inducción con basiliximab en el centro.

Por ello, en este ANEXO se incluye únicamente información relacionada con el empleo del resto de fármacos que en el HUMV conforman de manera habitual la triple terapia inmunosupresora (corticoides y ácido micofenólico) y la asociación de azitromicina como inmunomodulador o el empleo en ciertas ocasiones de inhibidores de m-TOR.

Corticoides:

Los fármacos corticoides forman parte de la triple terapia inmunosupresora de mantenimiento en el post-TP. Los corticoides actúan sobre la inmunidad humoral y celular al inhibir la transcripción de múltiples genes implicados en la producción de citoquinas proinflamatorias como diferentes interleucinas (1, 2, 6), el interferón-gamma y el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa.

En el protocolo de tratamiento empleado en el HUMV, durante la operación se administra un bolo de 500 mg de 6-metilprednisolona intravenoso, justo antes de desclampar la arteria pulmonar y, generalmente, durante el primer día post-TP durante la estancia en el servicio de Medicina Intensiva se administran 125 mg de 6-metilprednisolona cada 8 horas. Con posterioridad, se realiza un ajuste en las dosis totales de corticoides, disminuyéndolas progresivamente y cuya dosis total va variando en función del momento concreto del post-TP.

De manera global esta pauta se resume en el siguiente esquema:

- Días 0-7 post-TP: dosis equivalente a 1 mg/kg/día de prednisona.
- Días 7-10 post-TP: dosis equivalente a 0'75 mg/kg/día de prednisona.
- Más allá del día 14 post-TP: dosis equivalente a 0'5 mg/kg/día de prednisona.

En general, en caso de buena evolución, pasados los primeros 6 meses los pacientes suelen mantener una dosis equivalente de prednisona en torno a unos 15 mg/día. Al cumplir los 12 meses post-TP, podría valorarse una reducción a una dosis equivalente de 10 mg/día de prednisona y superados los 24 meses incluso disminución a 5 mg/día de prednisona (dosis calculadas para una persona de 70 kg de peso).

A la hora de prescribir, las dosis se redondean a las formulaciones de prednisona disponibles.

En aquellos pacientes que presentan episodios de rechazo agudo, es necesario aumentar la dosis de corticoides por encima del límite superior del intervalo post-TP que le corresponda y, una vez se considere que el episodio de rechazo se ha resuelto, se individualiza la reducción de la dosis de prednisona de forma progresiva hasta alcanzar aquella dosis recomendada para su momento postrasplante.

Antimetabolito: ácido micofenólico

En el HUMV el antimetabolito de elección dentro de la triple terapia inmunosupresora de mantenimiento en el post-TP es el ácido micofenólico, como micofenolato de mofetilo o micofenolato de sodio.

El ácido micofenólico ejerce su acción al producir una inhibición selectiva de la proliferación de los linfocitos B y T.

Este fármaco cuenta con diferentes formulaciones para su administración por vía oral, a través de sonda nasogástrica o por vía intravenosa, permitiendo adaptar su administración a la situación clínica concreta de cada paciente.

De manera general, en su empleo combinado con tacrolimus, se emplea una dosis de 1000 mg de micofenolato de mofetilo en infusión intravenosa cada 12 horas, que suele ser iniciada 6 horas después de salir de quirófano. Posteriormente se mantiene esta misma pauta, realizando el cambio de administración a vía oral en cuanto sea posible.

Para aquellos pacientes que presenten mala tolerancia gástrica al micofenolato de mofetilo, una alternativa es el empleo de micofenolato de sodio, en cuyo caso la dosis recomendada es de 720 mg cada 12 horas (en el caso de que el inhibidor de calcineurina sea tacrolimus), que corresponden a la dosis de 1 g de micofenolato de mofetilo cada 12 horas que es recomendable en las pautas que incluyen tacrolimus (cuando en la pauta inmunosupresora de mantenimiento se elige ciclosporina, la dosis de micofenolato de mofetilo utilizada es de 1500 mg cada 12 horas y, en ese caso, la dosis equivalente de micofenolato de sodio es de 1080 mg cada 12 horas).

Inmunomodulador: azitromicina

La azitromicina es un antibiótico de amplio espectro de la familia de los macrólidos, con actividad frente varias bacterias grampositivas y gramnegativas. Sin embargo, posee también propiedades antinflamatorias e inmunomoduladoras. En el ámbito del TP ha demostrado ralentizar la caída

del VEMS en los pacientes con DCI^{416, 417} y, en aquellos receptores que reciben azitromicina en el postoperatorio inmediato se ha observado un retraso en la aparición de DCI^{366, 367, 368}.

En el HUMV se emplea azitromicina a dosis 250 mg cada 48 horas (administración propuesta: lunes-miércoles-viernes para favorecer adherencia) desde el mismo postoperatorio inmediato, comenzando en la 3^a semana post-TP.

En el caso de pacientes en los que se identifique que no reciben azitromicina, pero tengan diagnóstico de DCI, también se inicia.

Inhibidor de mTOR: everolimus

Los fármacos inhibidores m-TOR son macrólidos estructuralmente similares a tacrolimus, pero su acción inmunosupresora es distinta y, en lugar de interferir en las fases iniciales de la activación de los linfocitos, lo hacen en fases ulteriores: tras unirse al receptor FKBP12 forman un complejo que bloquea la señal de proliferación celular mediada por mTOR, proteína necesaria para la regulación de las señales de progresión del ciclo celular.

Los inhibidores del m-TOR son fármacos con acción antiproliferativa a múltiples niveles, que ejercen su acción inmunosupresora al interrumpir la proliferación de linfocitos T y B y células NK.

En el protocolo de inmunosupresión empleado en el post-TP en el HUMV se usa mayoritariamente everolimus, en las siguientes ocasiones:

- insuficiencia renal grave, con la intención de poder disminuir la dosis de inhibidor de calcineurina y, de esta manera, reducir la nefotoxicidad asociada a dicho tipo de fármacos, puesto que es dosis dependiente. Al asociar otro inmunosupresor al tratamiento se puede compensar el aumento del riesgo de rechazo asociado con la reducción de dosis de del inhibidor de calcineurina.

- desarrollo de neoplasia en el post-TP, ya que el doble efecto inmunosupresor y antiproliferativo de everolimus podría tener un efecto beneficioso en el paciente. Cuando la prescripción de

everolimus se realice debido a la aparición de una neoplasia, se mantiene al paciente con un tratamiento combinado con inhibidor de calcineurina (las diferencias en el mecanismo de acción permiten la asociación de estos dos grupos de fármacos para potenciar el efecto inmunosupresor), corticoides a dosis bajas y everolimus, suspendiendo el fármaco antimetabolito.

- desarrollo de DCL, añadiendo everolimus al resto de fármacos, con la intención de intensificar la inmunosupresión y ralentizar la pérdida de función pulmonar.

ANEXO II. Protocolo de profilaxis infecciosa empleado en pacientes transplantados pulmonares del HUMV

Todo receptor de un TP precisa mantener de por vida una terapia inmunosupresora de mantenimiento con el objetivo de reducir el riesgo de rechazo del aloinjerto. Esta medicación implica un mayor riesgo de infecciones por lo que, de manera paralela al protocolo inmunosupresor, se establece un protocolo de profilaxis infecciosa en estos pacientes.

A continuación, se resume el protocolo de profilaxis antimicrobiana empleado en el HUMV⁴¹⁸:

Profilaxis antibacteriana:

Como norma general, la profilaxis antibacteriana se realiza con piperacilina-tazobactam a dosis de 4 g cada 8 horas durante los primeros 4 días post-TP. Se obtienen cultivos de control en el receptor en los días 1, 4 y 7 y, en función de los resultados de los cultivos (tanto del donante como del receptor) se ajusta el tratamiento:

- en caso de cultivos negativos, se suspende la profilaxis con piperacilina-tazobactam a los 4 días.
- en caso de cultivo positivo: se ajusta la medicación según el antibiograma, manteniendo su utilización según recomendaciones en base al foco responsable y al germe aislado, evitando en la medida de lo posible antibióticos nefrotóxicos.

Además, si existen signos broncoscópicos de inflamación de la vía aérea o hay signos de isquemia en la sutura, se añade antibioterapia inhalada (ejemplo: tobramicina o colimicina).

Profilaxis frente a *Pneumocystis jiroveci*:

Pneumocystis jirovecii es un microorganismo oportunista que produce infecciones en pacientes inmunodeprimidos. Debido a los altos niveles de inmunosupresión necesarios en el post-TP, los receptores de este tipo de aloinjerto presentan un alto riesgo de infección por este microorganismo, por lo que se debe realizar profilaxis frente al mismo.

Generalmente se emplea trimetoprim/sulfametoxazol 80/400 mg cada 24 horas, iniciando el tratamiento en el 5º-7ºdía post-TP.

En caso de alergia, se emplea como alternativa pentamidina nebulizada a dosis de 300 mg de manera mensual, con administración intrahospitalaria.

Esta profilaxis se mantendrá de por vida en los receptores de un TP.

Debido a que trimetoprim/sulfametoxazol puede ocasionar mielotoxicidad es preciso comprobar si aparecen alteraciones en los controles de hemograma de estos pacientes. En caso de citopenias graves y/o persistentes, una alternativa es modificar la frecuencia de administración a cada 48 horas o realizar un cambio en la vía de administración a nebulizaciones mensuales de pentamidina.

Profilaxis frente a CMV:

CMV es un virus de la familia herpesvirus con capacidad inmunosmoduladora, por lo que puede ocasionar infecciones potencialmente graves en pacientes que se encuentren inmunodeprimidos, como es el caso de los receptores de un TP.

La profilaxis frente a CMV en el HUMV se realiza con:

- Valganciclovir oral 900 mg cada 24 horas en los pacientes que toleran la vía oral.
- Ganciclovir endovenoso en pacientes que no toleran vía oral, a las siguientes dosis:
 - Inducción: 5 mg/kg cada 12 horas durante 7 días.
 - Mantenimiento: 5 mg/kg cada 24 horas a partir del 7º día.

La duración de la profilaxis frente a CMV depende del tipo de emparejamiento serológico entre donante y receptor:

- Emparejamiento CMV de alto riesgo [donante (+) / receptor (-)]: valganciclovir durante 12 meses + inmunoglobulinas específicas anti-CMV siguiendo el calendario de administración propuesto en ficha técnica.

- Emparejamiento CMV de riesgo medio [receptor (+), independientemente del resultado de anticuerpos IgG frente CMV del donante]: valganciclovir durante 6 meses.
- Emparejamiento CMV de bajo riesgo [donante (-) / receptor (-)]: aciclovir 400-800 mg cada 12 horas durante 3-6 meses.

Una vez se finaliza la profilaxis de CMV, se realiza un seguimiento de la carga viral de CMV semanalmente durante al menos 6 semanas con la intención de detectar de manera precoz activaciones del virus, en cuyo caso se debe reiniciar la profilaxis.

Además, en los casos en que el paciente ya no reciba profilaxis frente CMV, por haber completado el tiempo correspondiente según su tipo de emparejamiento, pero sea preciso un incremento de la inmunosupresión (ejemplo: episodios de rechazo agudo, rechazo crónico activo, etc...), se debe reintroducir la profilaxis frente CMV durante al menos 2 semanas debido al posible riesgo de reactivación y se debe monitorizar la carga viral de manera frecuente.

En caso de que el paciente sea diagnosticado de infección por CMV, una vez se haya resuelto el episodio agudo con valganciclovir oral o ganciclovir endovenoso a dosis de tratamiento, se continúa con valganciclovir a dosis profilácticas al menos 3 meses más después de la infección, siempre y cuando la situación clínica y comorbilidades lo permitan.

Profilaxis frente a *Aspergillus*:

Aspergillus es un hongo filamentoso que puede ocasionar infecciones en pacientes inmunocomprometidos.

De manera general, la profilaxis frente este tipo de hongo se realiza con anfotericina B liposomal (en cualquiera de sus dos formulaciones: Ambisome® o Abelcet®).

En pacientes con ventilación mecánica se emplea preferentemente Ambisome® a dosis de 25 mg cada 48 horas de manera nebulizada. En este tipo de pacientes se prefiere evitar el empleo de Abelcet® puesto que se ha asociado con problemas relacionados con los filtros.

Una vez que el paciente sea extubado, se continúa con Abelcet® a dosis de 50 mg cada 48 horas durante las 3 primeras semanas post-TP (debido a que es cuando el bronquio se encuentra más isquémico, favoreciendo que se pueda asentar *Aspergillus*) y, a partir de la 3^a semana tras el trasplante se ajusta la pauta en función de resultados de la broncoscopia de control post-TO:

- si en la broncoscopia no se evidencian signos significativos de isquemia de la vía aérea ni problemas graves en la anastomosis bronquial, se ajusta el tratamiento pasando a una nebulización de anfotericina B liposomal semanal.
- si, por el contrario, en la broncoscopia hay signos de isquemia significativa de la vía aérea o problemas graves relacionados con la anastomosis bronquial, se continúa con la administración de nebulizaciones de anfotericina B cada 48 horas hasta que se confirme que dichos problemas se han resuelto.

De forma general, en la mayoría de pacientes a partir de la 3^a semana post-TP se pasa a administrar la anfotericina B nebulizada de manera semanal hasta transcurridos un mínimo de 6 meses. Una vez llegado ese momento, en función de la evolución que haya tenido cada paciente se decidirá si suspender definitivamente el tratamiento o mantener su administración de manera más espaciada en el tiempo.

Otro tipo de profilaxis:

Además de la profilaxis general comentada, en función de los antecedentes y aislamientos microbiológicos específicos de cada paciente, puede ser preciso ampliar la cobertura de la profilaxis, siendo ajustada en función de las necesidades de cada receptor.

ANEXO III. Protocolo de seguimiento de pacientes trasplantados pulmonares del HUMV

Tabla A1. Protocolo de seguimiento de pacientes trasplantados pulmonares del HUMV.

	Pruebas de laboratorio	Pruebas de función respiratoria (PFR)	Gammagrafía	TC	Ecocardiograma	Estudio frénico	Medicina Preventiva	Densitometría ósea (DO)
3^a semana	*Analítica de sangre *Niveles de inmunosupresores *Microbiología (carga viral CMV) **Estudio de inmunología	PFR	Gammagrafía	TC	Ecocardiograma	*Neurofisiología *Eco- y fluoroscopia		
6^a semana	*Analítica de sangre *Niveles de inmunosupresores *Microbiología (carga viral CMV)	PFR		TC				
Mes 3	*Analítica de sangre *Niveles de inmunosupresores *Microbiología (carga viral CMV) **Estudio de inmunología	PFR	Gammagrafía	TC	Ecocardiograma (en Hospital de procedencia)	*Neurofisiología *Eco- y fluoroscopia		
Mes 6	*Analítica de sangre *Niveles de inmunosupresores *Microbiología (carga viral CMV)	PFR	Gammagrafía	TC			Visita a Medicina Preventiva	
Mes 9	*Analítica de sangre *Niveles de inmunosupresores *Microbiología (carga viral CMV)	PFR		TC				
Mes 12	*Analítica de sangre *Niveles de inmunosupresores *Microbiología (carga viral CMV) **Estudio de inmunología	PFR	Gammagrafía	TC	Ecocardiograma (en Hospital de procedencia)	*Neurofisiología *Eco- y fluoroscopia		DO (si no es de Cantabria, en Hospital de procedencia)
Mes 18	*Analítica de sangre *Niveles de inmunosupresores *Microbiología (carga viral CMV)	PFR		TC				
Mes 24	*Analítica de sangre *Niveles de inmunosupresores *Microbiología (carga viral CMV)	PFR	Gammagrafía	TC	Ecocardiograma (en Hospital de procedencia)			DO (si no es de Cantabria, en Hospital de procedencia)
Mes 36	*Analítica de sangre *Niveles de inmunosupresores *Microbiología (carga viral CMV)	PFR		TC	Ecocardiograma (en Hospital de procedencia)			DO (si no es de Cantabria, en Hospital de procedencia)

ABREVIATURAS: **DO**: densitometría ósea; **PFR**: pruebas de función respiratoria; **TC**: TAC torácico pulmonar

ANEXO IV. Interacciones de tacrolimus

Cualquier modificación en el tratamiento de un paciente receptor de un trasplante debe ser consultado y revisado por un especialista en trasplantes, debido a la posibilidad de interacciones medicamentosas que pueden ocasionar reacciones adversas graves incluyendo el rechazo del injerto o la toxicidad⁵⁰.

En la Tabla A2 se muestra un listado de fármacos con efecto sobre tacrolimus. Éste no pretende ser exhaustivo y se recomienda consultar la ficha técnica de cada fármaco que se planea administrar de manera concomitante con tacrolimus para ver la información y medidas específicas que tomar respecto a la administración simultánea.

Tabla A2. Fármacos con efecto sobre tacrolimus [creada a partir de la información contenida en la ficha técnica de tacrolimus y UpToDate® Lexidrug® 50, 67]

Clase o nombre del fármaco	Efecto de la interacción medicamentosa	Recomendación
Inhibidores potentes de CYP3A4: <ul style="list-style-type: none">▪ agentes antifúngicos (ej. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol)▪ antibióticos macrólidos (ej. telitromicina, troleandomicina, claritromicina, josamicina, eritromicina)▪ inhibidores de la proteasa del VIH (ej. ritonavir, nelfinavir, saquinavir)▪ inhibidores de la proteasa del VHC (ej. telaprevir, boceprevir y la combinación de ombitasvir y paritaprevir con ritonavir, cuando se utiliza con y sin dasabuvir)▪ nefazodona▪ el potenciador farmacocinético cobicistat▪ inhibidores de quinasas (ej. idelalisib, ceritinib)	Possible aumento de las Cmín _{TAC} en sangre y aumento del riesgo de reacciones adversas graves (ej. nefrotoxicidad, neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT), que requiere vigilancia clínica estrecha. Casi todos los pacientes pueden requerir una reducción de la dosis de Tac, y también puede ser necesaria una interrupción temporal de Tac. A tener en cuenta que, aunque se finalice la administración simultánea, el efecto sobre las concentraciones sanguíneas de Tac puede mantenerse varios días.	Recomendable evitar el uso simultáneo. En caso de ser necesaria la administración conjunta de Tac con un inhibidor potente del CYP3A4, considerar omitir la dosis de Tac el día en que se inicia tratamiento con el inhibidor y reintroducir Tac al día siguiente a una dosis reducida. Cualquier cambio en la dosis y frecuencia de administración de Tac se debe individualizar y ajustar en función de las Cmín _{TAC} . En pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4 se recomienda realizar monitorización terapéutica de niveles de Tac al inicio del tratamiento conjunto, durante el transcurso del mismo y reevaluar la Cmín _{TAC} cuando se suspenda el inhibidor. Se debe vigilar la aparición de efectos adversos, como deterioro de función renal, alteraciones en el ECG (ej. prolongación del intervalo QT).
Inhibidores moderados o débiles de CYP3A4:	Possible aumento de las Cmín _{TAC} en sangre y aumento del riesgo	Se recomienda monitorizar frecuentemente las Cmín _{TAC} en

Tabla A2. Fármacos con efecto sobre tacrolimus [creada a partir de la información contenida en la ficha técnica de tacrolimus y UpToDate® Lexidrug®^{50, 67}]

Clase o nombre del fármaco	Efecto de la interacción medicamentosa	Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> ▪ antifúngicos (ej. fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol) ▪ antibióticos macrólidos (ej. azitromicina) ▪ antagonistas del calcio (ej. nifedipino, nicardipino, diltiazem, verapamilo) ▪ amiodarona ▪ danazol ▪ etinilestradiol ▪ IBP (ej. lansoprazol, omeprazol) ▪ antivirales frente VHC (ej. elbasvir/grazoprevir y glecaprevir/pibrentasvir) ▪ antiviral frente CMV letermovir ▪ inhibidores de la tirosina quinasa (ej. nilotinib, crizotinib, imatinib) ▪ preparados a base de plantas que contengan extractos de <i>Schisandra sphenanthera</i> 	de reacciones adversas graves (ej. neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT).	sangre, desde los primeros días de administración conjunta. Puede ser necesario una disminución de la dosis de Tac. Se debe vigilar estrechamente la aparición de efectos adversos, como deterioro de función renal, alteraciones en el ECG (ej. prolongación del intervalo QT).
Inductores potentes del CYP3A4: <ul style="list-style-type: none"> ▪ rifampicina ▪ fenitoína ▪ carbamazepina ▪ apalutamida ▪ enzalutamida ▪ mitotano <p>*hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Possible reducción de las $Cmín_{TAC}$ en sangre y aumento del riesgo de rechazo.</p> <p>El efecto máximo sobre las $Cmín_{TAC}$ puede alcanzarse 1-2 semanas después de la administración simultánea y puede mantenerse incluso 1-2 semanas después de la finalización del tratamiento.</p>	<p>Recomendable evitar el uso simultáneo.</p> <p>En caso de ser necesaria la administración conjunta de Tac con un inductor potente de CYP3A4, puede ser necesario aumentar la dosis de Tac. Cualquier cambio en la dosis y frecuencia de administración de Tac se debe individualizar y ajustar en función de las $Cmín_{TAC}$.</p> <p>En pacientes en tratamiento con inductores potentes del CYP3A4 se recomienda realizar monitorización terapéutica de los niveles de Tac al inicio del tratamiento conjunto, durante el transcurso del mismo y reevaluar la $Cmín_{TAC}$ cuando se suspenda el inhibidor.</p> <p>Se debe vigilar estrechamente la función del injerto.</p>
Inductores moderados del CYP3A4: <ul style="list-style-type: none"> ▪ metamizol ▪ fenobarbital 	Possible reducción de las $Cmín_{TAC}$ en sangre y aumento del riesgo de rechazo.	Se recomienda monitorizar las $Cmín_{TAC}$ y, en caso de ser necesario, aumentar la dosis del fármaco.

Tabla A2. Fármacos con efecto sobre tacrolimus [creada a partir de la información contenida en la ficha técnica de tacrolimus y UpToDate® Lexidrug® 50, 67]

Clase o nombre del fármaco	Efecto de la interacción medicamentosa	Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> ▪ isoniazida ▪ rifabutina ▪ efavirenz ▪ etravirina ▪ nevirapina 		Se debe vigilar estrechamente la función del injerto.
Inductores débiles del CYP3A4: <ul style="list-style-type: none"> ▪ flucloxacilina 	Possible reducción de las Cmín _{TAC} en sangre y aumento del riesgo de rechazo.	Se recomienda monitorizar las Cmín _{TAC} y, en caso de ser necesario, aumentar la dosis del fármaco. Se debe vigilar estrechamente la función del injerto.
Caspofungina	Possible reducción de las Cmín _{TAC} en sangre y aumento del riesgo de rechazo. No se ha confirmado el mecanismo de interacción.	Se recomienda monitorizar las Cmín _{TAC} y, en caso de ser necesario, aumentar la dosis del fármaco. Se debe vigilar estrechamente la función del injerto.
Productos con efectos nefrotóxicos o neurotóxicos conocidos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ aminoglicósidos ▪ inhibidores de girasa ▪ vancomicina ▪ trimetoprima+sulfametoazol ▪ AINE ▪ ganciclovir ▪ aciclovir ▪ anfotericina B ▪ ibuprofeno ▪ cidofovir ▪ foscarnet 	Pueden potenciar los efectos nefrotóxicos o neurotóxicos de Tac.	Recomendable evitar el uso simultáneo. En caso de ser necesaria la administración conjunta, se debe monitorizar la función renal y otros efectos adversos y ajustar la dosis de Tac si es necesario.
Productos con alta afinidad conocida por las proteínas plasmática: <ul style="list-style-type: none"> ▪ AINE ▪ anticoagulantes orales ▪ antidiabéticos orales 	Tac se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Deben considerarse posibles interacciones con otros principios activos con alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas.	Se recomienda monitorizar las Cmín _{TAC} en sangre para guiar la dosificación.
Agentes procinéticos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ metoclopramida ▪ cimetidina ▪ hidróxido de magnesio-aluminio 	Possible aumento de las Cmín _{TAC} en sangre y aumento del riesgo de reacciones adversas graves (ej. neurotoxicidad, prolongación del intervalo QT).	Se recomienda monitorizar las Cmín _{TAC} en sangre y, en caso necesario, reducir la dosis de Tac. Se debe vigilar la aparición de efectos adversos, como deterioro de función renal, alteraciones en el ECG (ej. prolongación del intervalo QT).
Dosis de mantenimiento de corticosteroides:	Possible reducción de las Cmín _{TAC} en sangre y aumento del riesgo de rechazo.	Se recomienda monitorizar las Cmín _{TAC} en sangre y, en caso de ser necesario, aumentar la dosis del fármaco. Se debe vigilar estrechamente la función del injerto.

Tabla A2. Fármacos con efecto sobre tacrolimus [creada a partir de la información contenida en la ficha técnica de tacrolimus y UpToDate® Lexidrug®^{50, 67}]

Clase o nombre del fármaco	Efecto de la interacción medicamentosa	Recomendación
Dosis elevadas de prednisolona o metilprednisolona:	Possible alteración de las Cmín _{TAC} en sangre (aumento o reducción) cuando se administra para tratamiento del rechazo agudo	Se recomienda monitorizar las Cmín _{TAC} en sangre para guiar la dosificación.
Tratamiento antiviral de acción directa frente VHC:	Puede tener impacto sobre la farmacocinética de Tac mediante cambios en la función hepática durante el tratamiento antiviral de acción directa, en relación con el aclaramiento del virus de la hepatitis. Puede producirse una reducción de la Cmín _{TAC} en sangre. Sin embargo, el potencial inhibidor del CYP3A4 de algunos antivirales de acción directa, puede contrarrestar el efecto o provocar un aumento de la Cmín _{TAC} en sangre.	Se recomienda monitorizar las Cmín _{TAC} en sangre para guiar la dosificación y garantizar la continuidad de la eficacia y seguridad.
Ciclosporina:	Possible aumento de las Cmín _{TAC} en sangre. Además, pueden producirse efectos nefrotóxicos sinérgicos/aditivos.	Se debe evitar el uso simultáneo de Tac y ciclosporina.

ABREVIATURAS: **AINE:** antiinflamatorios no esteroideos; **Cmín_{TAC}:** concentración mínima de tacrolimus en sangre, **ECG:** electrocardiograma; **IBP:** inhibidores de la bomba de protones; **Tac:** tacrolimus; **VHC:** virus de la hepatitis C

10. Bibliografía

1. Matevossian E, Kern H, Hüser N, et al. Surgeon Yurii Voronoy (1895-1961) - a pioneer in the history of clinical transplantation: in Memoriam at the 75th Anniversary of the First Human Kidney Transplantation. *Transplant International*. 2009;22(12):1132-1139. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.00986.x
2. Merrill JP. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc*. 1956;160(4):277. doi:10.1001/jama.1956.02960390027008
3. Hardy J. The first lung transplant in man (1963) and the first heart transplant in man (1964). *Transplant Proc*. 1999;31(1-2):25-29. doi:10.1016/S0041-1345(98)02059-4
4. Toronto Lung Transplant Group. Unilateral Lung Transplantation for Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(18):1140-1145. doi:10.1056/NEJM198605013141802
5. Carrel A. The transplantation of organs: a preliminary communication. 1905. *Yale J Biol Med*. 2001;74(4):239-241.
6. Konstantinov I. A mystery of Vladimir P. Demikhov: the 50th anniversary of the first intrathoracic transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(4):1171-1177. doi:10.1016/S0003-4975(97)01308-8
7. Medawar P. The immunology of transplantation. *Harvey Lect*. 1956;Series 52:144-176.
8. Burnet F. Immunity as an aspect of general biology . In: Holub M JL eds., ed. *Mechanisms of Antibody Formation*. Czech Academy of Science; 1960:15-21.
9. Calne R. The rejection of renal homografts. *The Lancet*. 1960;275(7121):417-418. doi:10.1016/S0140-6736(60)90343-3

10. Calne R, Alexandre G, Murray J. A study of the effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs. *Ann N Y Acad Sci.* 1962;99(3):743-761. doi:10.1111/j.1749-6632.1962.tb45358.x
11. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation 2023*. Disponible en: <http://www.ishlt.org/> International Thoracic Organ Transplant (TTX) Registry Data Slides. 2023 Slides. Disponible en: <https://ishltregistries.org/Registries/Slides.Asp> (último acceso: 16 de agosto de 2024).
12. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2019;38(10):1042-1055. doi:10.1016/j.healun.2019.08.001
13. Organización Nacional de Trasplante (ONT). *Memorias de Actividad de Donación y Trasplante - Actividad de Donación y Trasplante Pulmonar España*; 2024. Disponible en: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2025/03/ACTIVIDAD-DE-DONACION-Y-TRASPLANTE-PULMONAR-ESPAÑA-2024.pdf>
14. Council of Europe and Organización Nacional de Trasplantes. *Newsletter Consejo de Europa. NEWSLETTER TRANSPLANT. International Figures on Donation and Transplantation* 2023. Disponible, bajo solicitud en: <https://freepub.Edqm.Eu/Publications/>
15. Council of Europe and Organización Nacional de Trasplantes. *Newsletter Consejo de Europa. NEWSLETTER TRANSPLANT. International Figures on Donation and Transplantation* 2019. Disponible en: <https://www.ont.es/Wp-Content/Uploads/2024/04/Newsletter-Consejo-de-Europa-2019-1.Pdf> (último acceso: 8 de septiembre de 2024).

16. Instituto Nacional de Estadística (INE). Página web del Instituto Nacional de Estadística.

Cifras de Población. Últimos datos. Disponible en:

https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176951&menu=ultiDatos&idp=1254735572981 (último acceso: 8 de septiembre de 2024).

17. Román A, Ussetti P, Solé A, et al. Normativa para la selección de pacientes candidatos a

trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(6):303-309.

doi:10.1016/j.arbres.2011.03.007

18. Ministerio de Sanidad de España. Noticia Ministerio de Sanidad de España. El Registro

Mundial de Trasplantes cifra en 139.024 los trasplantes realizados en el mundo en el último año,

con un aumento del 2,3%. Disponible en:

<https://www.sanidad.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4644#:~:text=El%20Registro%20Mundial%20de%20Trasplantes,un%20aumento%20del%202%C3%25&text=28%20de%20Agosto%20de%202019>

19. Leard LE, Holm AM, Valapour M, et al. Consensus document for the selection of lung

transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung

Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2021;40(11):1349-1379.

doi:10.1016/j.healun.2021.07.005

20. Nelson J, Alvey N, Bowman L, et al. Consensus recommendations for use of maintenance

immunosuppression in solid organ transplantation: Endorsed by the American College of Clinical

Pharmacy, American Society of Transplantation, and the International Society for Heart and Lung

Transplantation. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.*

2022;42(8):599-633. doi:10.1002/phar.2716

21. Nelson J, Alvey N, Bowman L, et al. Consensus recommendations for use of maintenance

immunosuppression in solid organ transplantation: Endorsed by the American College of Clinical

Pharmacy, American Society of Transplantation, and International Society for Heart and Lung

Transplantation: An executive summary. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;42(8):594-598. doi:10.1002/phar.2718

22. Rapamune Liver Transplant Study Group, Wiesner R, Kintmalm G, McDiamed S. Sirolimus Immunotherapy results in reduced rates of acute rejection in de novo orthotopic liver transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2002;2.
23. Wiesner R for the Rapamune Liver Transplant Study Group. The safety and efficacy of sirolimus and low-dose tacrolimus vs. tacrolimus in de novo orthotopic liver transplant recipients: results from a pilot study. *Hepatology*. 2002;36(208A).
24. Levy G, Schmidli H, Punch J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results. *Liver Transplantation*. 2006;12(11):1640-1648. doi:10.1002/lt.20707
25. Ficha técnica de Rapamune®, en la web de la EMA (European Medicines Agency). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rapamune-epar-product-information_es.pdf
26. Scheffert JL, Raza K. Immunosuppression in lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2014;6(8):1039-1053. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.23
27. Hardinger K, Magee C. Pharmacology of calcineurin inhibitors (Última actualización del documento 9 de abril de 2024 - Revisión de la literatura hasta julio 2024). En UpToDate®, Furst DE, Brennan DC, Wallace DJ (Ed), Wolters Kluwer (ultimo acceso 12 de agosto de 2024). UpToDate®.
28. Ishida Y, Matsuda H, Kida K. Effect of cyclosporin A on human bone marrow granulocyte-macrophage progenitors with anti-cancer agents. *Pediatrics International*. 1995;37(5):610-613. doi:10.1111/j.1442-200X.1995.tb03386.x

29. Treede H, Glanville AR, Klepetko W, et al. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: Results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2012;31(8):797-804. doi:10.1016/j.healun.2012.03.008
30. Fan Y, Xiao Y, Weng Y. Tacrolimus Versus Cyclosporine for Adult Lung Transplant Recipients: A Meta-Analysis. *Transplant Proc*. 2009;41(5):1821-1824. doi:10.1016/j.transproceed.2008.11.016
31. Hachem RR, Yusen RD, Chakinala MM, et al. A Randomized Controlled Trial of Tacrolimus Versus Cyclosporine After Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2007;26(10):1012-1018. doi:10.1016/j.healun.2007.07.027
32. Horning N, Lynch J, Sundaresan S, Patterson G, Trulock E. Tacrolimus therapy for persistent or recurrent acute rejection after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1998;17(8):761-767.
33. Keenan RJ, Konishi H, Kawai A, et al. Clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine in lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):580-585. doi:10.1016/0003-4975(95)00407-C
34. Penninga L, Penninga EI, Møller CH, Iversen M, Steinbrüchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online May 31, 2013. doi:10.1002/14651858.CD008817.pub2
35. Treede H, Klepetko W, Reichenspurner H, et al. Tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation: a prospective, open, randomized two-center trial comparing two different immunosuppressive protocols. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2001;20(5):511-517. doi:10.1016/S1053-2498(01)00244-3

36. Zuckermann A, Reichenspurner H, Birsan T, et al. Cyclosporine A versus tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil and steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: One-year results of a 2-center prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(4):891-900. doi:10.1067/mtc.2003.71
37. Kapturczak M, Meier-Kriesche H, Kaplan B. Pharmacology of calcineurin antagonists. *Transplant Proc*. 2004;36(2):S25-S32. doi:10.1016/j.transproceed.2004.01.018
38. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)*. 1987;40(9):1249-1255. doi:10.7164/antibiotics.40.1249
39. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)*. 1987;40(9):1256-1265. doi:10.7164/antibiotics.40.1256
40. Todo S, Podesta L, ChapChap P, et al. Orthotopic liver transplantation in dogs receiving FK-506. *Transplant Proc*. 1987;19(5 Suppl 6):64-67.
41. Ochiai T, Nakajima K, Nagata M, et al. Effect of a new immunosuppressive agent, FK 506, on heterotopic cardiac allograft transplantation in the rat. *Transplant Proc*. 1987;19(1 Pt 2):1284-1286.
42. European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. European FK506 Multicentre Liver Study Group. *Lancet*. 1994;344(8920):423-428.
43. U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A Comparison of Tacrolimus (FK 506) and Cyclosporine for Immunosuppression in Liver Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(17):1110-1115. doi:10.1056/NEJM199410273311702

44. Drugs@FDA. Prograf® FDA Drug approval package. Disponible en Drugs@FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/pre96/050708_prograf_toc.cfm (último acceso: 11 de agosto de 2024).

45. Drugs@FDA. Protopic® FDA Drug approval package. Disponible en Drugs@FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/50777_protopic.cfm (último acceso: 11 de agosto de 2024).

46. Wiederrecht G, Lam E, Hung S, Martin M, Sigal N. The Mechanism of Action of FK-506 and Cyclosporin A. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;696(1):9-19. doi:10.1111/j.1749-6632.1993.tb17137.x

47. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today.* 1992;13(4):136-142. doi:10.1016/0167-5699(92)90111-J

48. Mochizuki M, Masuda K, Sakane T, et al. A Clinical Trial of FK506 in Refractory Uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1993;115(6):763-769. doi:10.1016/S0002-9394(14)73645-1

49. Jegesothy B, Ackerman C, Todo S, Fung J, Abu-Elmagd K, Starzl T. Tacrolimus (FK 506)--a new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol.* 1992;128(6):781-785.

50. Ficha técnica de tacrolimus – Advagraf®, en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS) (consultada el 14/08/2024): https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07387014/FT_07387014.html.pdf (fecha de la última revisión del texto de la ficha técnica: 11 de mayo de 2024).

51. Spencer CM, Goa KL, Gillis JC. Tacrolimus. *Drugs.* 1997;54(6):925-975. doi:10.2165/00003495-199754060-00009

52. Lampen A, Christians U, Guengerich F, et al. Metabolism of the immunosuppressant tacrolimus in the small intestine: cytochrome P450, drug interactions, and interindividual variability. *Drug Metab Dispos.* 1995;23(12):1315-1324.

53. Novelli M, Muiesan P, Mieli-Vergani G, Dhawan A, Rela M, Heaton ND. Oral absorption of tacrolimus in children with intestinal failure due to short or absent small bowel. *Transplant International*. 1999;12(6):463-465. doi:10.1007/s001470050258
54. Tsunashima D, Kawamura A, Murakami M, et al. Assessment of Tacrolimus Absorption From the Human Intestinal Tract: Open-Label, Randomized, 4-Way Crossover Study. *Clin Ther*. 2014;36(5):748-759. doi:10.1016/j.clinthera.2014.02.021
55. Venkataraman R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical Pharmacokinetics of Tacrolimus. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29(6):404-430. doi:10.2165/00003088-199529060-00003
56. Staatz CE, Tett SE. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tacrolimus in Solid Organ Transplantation*. Vol 43.; 2004.
57. Shrestha BM. Two Decades of Tacrolimus in Renal Transplant: Basic Science and Clinical Evidences. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2017;15(1):1-9.
58. Ficha técnica de tacrolimus – Prograf®, en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS) (consultada el 24/08/2024): https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07387014/FT_07387014.html.pdf (fecha de la última revisión del texto de la ficha técnica: octubre de 2022).
59. Ficha técnica de tacrolimus – Envarsus®, en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS) (consultada el 14/08/2024): https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114935004/FT_114935004.html.pdf (fecha de la última revisión del texto de la ficha técnica: 23 de enero de 2023).
60. Tsapepas D, Saal S, Benkert S, et al. Sublingual Tacrolimus: A Pharmacokinetic Evaluation Pilot Study. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2013;33(1):31-37. doi:10.1002/phar.1149

61. Solari S, Cancino A, Wolff R, et al. Sublingual tacrolimus administration provides similar drug exposure to per-oral route employing lower doses in liver transplantation: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(9):1225-1231. doi:10.1111/apt.14022
62. Pennington CA, Park JM. Sublingual tacrolimus as an alternative to oral administration for solid organ transplant recipients. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2015;72(4):277-284. doi:10.2146/ajhp140322
63. Reams BD, Palmer SM. Sublingual Tacrolimus for Immunosuppression in Lung Transplantation. *American Journal of Respiratory Medicine.* 2002;1(2):91-98. doi:10.1007/BF03256598
64. Collin C, Boussaud V, Lefevre S, et al. Sublingual Tacrolimus as an Alternative to Intravenous Route in Patients With Thoracic Transplant: A Retrospective Study. *Transplant Proc.* 2010;42(10):4331-4337. doi:10.1016/j.transproceed.2010.09.126
65. Watkins KD, Boettger RF, Hanger KM, et al. Use of sublingual tacrolimus in lung transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2012;31(2):127-132. doi:10.1016/j.healun.2011.10.015
66. Doligalski CT, Liu EC, Sammons CM, Silverman A, Logan AT. Sublingual Administration of Tacrolimus: Current Trends and Available Evidence. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2014;34(11):1209-1219. doi:10.1002/phar.1492
67. UpToDate® Lexidrug®. UpToDate® Lexidrug®. Tacrolimus (systemic): Drug information. 2024© UpToDate, Inc. and its affiliates and/or licensors. All Rights Reserved. UpToDate®.
68. Shuker N, Van Gelder T, Hesselink DA. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: Causes, consequences for clinical management. *Transplant Rev.* 2015;29(2):78-84. doi:10.1016/j.trre.2015.01.002

69. Zhang Y, Benet LZ. The Gut as a Barrier to Drug Absorption. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(3):159-168. doi:10.2165/00003088-200140030-00002
70. Tuteja S, Alloway RR, Johnson JA, Gaber AO. The effect of gut metabolism on tacrolimus bioavailability in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2001;71(9):1303-1307. doi:10.1097/00007890-200105150-00021
71. de Jonge H, de Loor H, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Kuypers D. In Vivo CYP3A4 Activity, CYP3A5 Genotype, and Hematocrit Predict Tacrolimus Dose Requirements and Clearance in Renal Transplant Patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(3):366-375. doi:10.1038/clpt.2012.109
72. Dai Y, Hebert MF, Isoherranen N, et al. Effect of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus metabolic clearance in vitro. *Drug Metabolism and Disposition*. 2006;34(5):836-847. doi:10.1124/dmd.105.008680
73. Kamdem LK, Streit F, Zanger UM, et al. Contribution of CYP3A5 to the in Vitro Hepatic Clearance of Tacrolimus. *Clin Chem*. 2005;51(8):1374-1381. doi:10.1373/clinchem.2005.050047
74. Iwasaki K, Shiraga T, Nagase K, et al. Isolation, identification, and biological activities of oxidative metabolites of FK506, a potent immunosuppressive macrolide lactone. *Drug Metab Dispos*. 1993;21(6):971-977.
75. Iwasaki K. Metabolism of Tacrolimus (FK506) and Recent Topics in Clinical Pharmacokinetics. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2007;22(5):328-335. doi:10.2133/dmpk.22.328
76. Iwasaki K, Shiraga T, Matsuda H, et al. Further metabolism of FK506 (tacrolimus). Identification and biological activities of the metabolites oxidized at multiple sites of FK506. *Drug Metab Dispos*. 1995;23(1):28-34.
77. Tremblay S, Nigro V, Weinberg J, Woodle E, Alloway R. A Steady-State Head-to-Head Pharmacokinetic Comparison of All FK-506 (Tacrolimus) Formulations (ASTCOFF): An Open-

Label, Prospective, Randomized, Two-Arm, Three-Period Crossover Study. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(2):432-442. doi:10.1111/ajt.13935

78. Chung PA, Dilling DF. Immunosuppressive strategies in lung transplantation. *Ann Transl Med*. 2020;8(6):409-409. doi:10.21037/atm.2019.12.117

79. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report—2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018;37(10):1169-1183. doi:10.1016/j.healun.2018.07.020

80. Hachem RR, Edwards LB, Yusen RD, Chakinala MM, Alexander Patterson G, Trulock EP. The impact of induction on survival after lung transplantation: an analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *Clin Transplant*. 2008;22(5):603-608. doi:10.1111/j.1399-0012.2008.00831.x

81. Página web de CIMA (Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Acceso: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

82. Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química o código ATC del medicamento (del inglés Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system). Acceso: <https://www.vademecum.com/atc/>

83. Ficha técnica Adoport® 0,5 mg cápsulas duras EFG. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS): https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/71673/FT_71673.html

84. Ficha técnica Adoport® 1 mg cápsulas duras EFG. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/71674/FT_71674.html

85. Ficha técnica Adoport® 2 mg cápsulas duras. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79456/FT_79456.html

86. Ficha técnica Adoport® 5 mg cápsulas duras EFG. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/71675/FT_71675.html

87. Ficha técnica Advagraf® 0,5 mg cápsulas duras de liberación prolongada. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/07387014/FT_07387014.html

88. Ficha técnica Advagraf® 1 mg cápsulas duras de liberación prolongada. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/07387019/FT_07387019.html

89. Ficha técnica Advagraf® 1 mg cápsulas duras de liberación prolongada. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07387017/FT_07387017.html

90. Ficha técnica Advagraf® 3 mg cápsulas duras de liberación prolongada. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/07387021/FT_07387021.html

91. Ficha técnica Advagraf® 5 mg cápsulas duras de liberación prolongada. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/07387024/FT_07387024.html

92. Ficha técnica Conferoport® 0,5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG.

Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84607/FT_84607.html

93. Ficha técnica Conferoport® 1 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG.

Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

<https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=84629>

94. Ficha técnica Conferoport® 2 mg cápsulas duras de liberación prolongada. Disponible en

CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

<https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=84630>

95. Ficha técnica Conferoport® 3 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG.

Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84631/FT_84631.html

96. Ficha técnica Conferoport® 5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG.

Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84632/FT_84632.html

97. Ficha técnica Tacrolimus Stadafarma® 0,5 mg cápsulas duras de liberación prolongada

EFG. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/88078/FT_88078.pdf

98. Ficha técnica Tacrolimus Stadafarma® 1 mg cápsulas duras de liberación prolongada

EFG. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/88079/FT_88079.pdf

99. Ficha técnica Tacrolimus Stadafarma® 3 mg cápsulas duras de liberación prolongada

EFG. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/88080/FT_88080.pdf

100. Ficha técnica Tacrolimus Stadafarmá® 5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/88081/FT_88081.pdf

101. Ficha técnica Tacrolimus Stada® 0,5 mg cápsulas duras EFG. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73744/FT_73744.html

102. Ficha técnica Tacrolimus Stada® 1 mg cápsulas duras EFG. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73745/FT_73745.html

103. Ficha técnica Envarsus® 0,75 mg comprimidos de liberación prolongada. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114935001/FT_114935001.html

104. Ficha técnica Envarsus® 1 mg comprimidos de liberación prolongada. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/114935005/FT_114935005.html

105. Ficha técnica Envarsus® 1 mg comprimidos de liberación prolongada. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/114935004/FT_114935004.html

106. Ficha técnica Envarsus® 4 mg comprimidos de liberación prolongada. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/114935007/FT_114935007.html

107. Ficha técnica Modigraf® 0,2 mg granulado para suspensión oral. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09523001/FT_09523001.html

108. Ficha técnica Modigraf® 1 mg granulado para suspensión oral. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/09523002/FT_09523002.html

109. Ficha técnica Prograf® 0,5 mg cápsulas duras. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/63189/FT_63189.html

110. Ficha técnica Prograf® 1 mg cápsulas duras. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/61006/FT_61006.html

111. Ficha técnica Prograf® 5 mg cápsulas duras. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/61005/FT_61005.html

112. Ficha técnica Prograf® 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/61004/FT_61004.html

113. Ficha técnica Tacni® 0,5 mg cápsulas duras EFG. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73278/FT_73278.html

114. Ficha técnica Tacni® 1 mg cápsulas duras EFG. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/73276/FT_73276.html

115. Ficha técnica Tacni® 5 mg cápsulas duras EFG. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/73277/FT_73277.html

116. Ficha técnica Tacforius® 0,5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):
https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/1171244002/FT_1171244002.html

117. Ficha técnica Tacforius® 1 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):
https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/1171244008/FT_1171244008.html

118. Ficha técnica Tacforius® 3 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):
https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/1171244016/FT_1171244016.html

119. Ficha técnica Tacforius® 5 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):
https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/1171244022/FT_1171244022.html

120. Ficha técnica Tacrolimus Cinfa® 0,5 mg cápsulas duras EFG. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):
https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/76114/FT_76114.html

121. Ficha técnica Tacrolimus Cinfa® 1 mg cápsulas duras EFG. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):
https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/76115/FT_76115.html

122. Ficha técnica Tacrolimus Cinfa® 5 mg cápsulas duras EFG. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):
https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/76116/FT_76116.html

123. Ficha técnica Protopic® 0,03% pomada. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):
https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/02201002/FT_02201002.html

124. Ficha técnica Protopic® 0,03% pomada. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/02201001/FT_02201001.html

125. Ficha técnica Protopic® 0,1% pomada. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/02201004/FT_02201004.html

126. Ficha técnica Protopic® 0,1% pomada. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es:443/cima/dochtml/ft/02201003/FT_02201003.html

127. Ficha técnica Cellmune® 1 mg/g pomada. Disponible en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

<https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=82803>.

128. Drugs@FDA. Prograf® Labeling-Package Insert. Astellas Pharma US, Inc. (Revisión: agosto 2023). Disponible en Drugs@FDA:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/050708s053,050709s045,210115s005lbl.pdf

129. The U.S. Food and Drug Administration (FDA). News & Events for Human Drugs—The U.S. Food and Drug Administration (FDA). Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs-news-events-human-drugs/fda-approves-new-use-transplant-drug-based-real-world-evidence>

130. Ficha técnica de alemtuzumab – Lemtrada®, en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS):

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112869001/FT_112869001.html

131. Adín J, Armijo J. Capítulo 6 - Farmacocinética clínica, individualización del tratamiento y monitorización de fármacos. In: Flórez Beledo J, ed. *Farmacología Humana* . 6^a edición. ISBN 978-84-458-2316-3; 2014:83-105.
132. Johnston A. Equivalence and interchangeability of narrow therapeutic index drugs in organ transplantation. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2013;20(5):302-307. doi:10.1136/ejhp-2012-000258
133. de Cos M, Merino J. Capítulo 24 - Farmacología de la respuesta inmunitaria. In: Flórez Beledo J, ed. *Farmacología Humana*. 6^a edición. ISBN 978-84-458-2316-3; :375-404.
134. Blackett JW, Benvenuto L, Leiva-Juarez MM, D'Ovidio F, Arcasoy S, Jodorkovsky D. Risk Factors and Outcomes for Gastroparesis After Lung Transplantation. *Dig Dis Sci*. 2022;67(6):2385-2394. doi:10.1007/s10620-021-07249-y
135. Knoop C, Thiry P, Saint-Marcoux F, Rousseau A, Marquet P, Estenne M. Tacrolimus pharmacokinetics and dose monitoring after lung transplantation for cystic fibrosis and other conditions. *American Journal of Transplantation*. 2005;5(6):1477-1482. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.00870.x
136. Saint-Marcoux F, Knoop C, Debord J, et al. Pharmacokinetic Study of Tacrolimus in Cystic Fibrosis and Non-Cystic Fibrosis Lung Transplant Patients and Design of Bayesian Estimators Using Limited Sampling Strategies. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(12):1317-1328. doi:10.2165/00003088-200544120-00010
137. Monchaud C, De Winter BC, Knoop C, et al. Population Pharmacokinetic Modelling and Design of a Bayesian Estimator for Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus in Lung Transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(3):175-186. doi:10.2165/11594760-000000000-00000

138. Sikma M, van Maarseveen E, van de Graaf E, et al. Pharmacokinetics and Toxicity of Tacrolimus Early After Heart and Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(9):2301-2313. doi:10.1111/ajt.13309
139. Sikma M, Hunault C, van de Graaf E, et al. High tacrolimus blood concentrations early after lung transplantation and the risk of kidney injury. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(5):573-580. doi:10.1007/s00228-017-2204-8
140. Sikma MA, Hunault CC, Van Maarseveen EM, et al. High Variability of Whole-Blood Tacrolimus Pharmacokinetics Early After Thoracic Organ Transplantation. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2020;45(1):123-134. doi:10.1007/s13318-019-00591-7
141. Radzevičienė A, Marquet P, Maslauskiene R, Vaičiūnienė R, Kaduševičius E, Stankevičius E. Analyses of auc(0–12) and c0 compliances within therapeutic ranges in kidney recipients receiving cyclosporine or tacrolimus. *J Clin Med*. 2020;9(12):1-23. doi:10.3390/jcm9123903
142. Hon YY, Chamberlain CE, Kleiner DE, et al. Evaluation of tacrolimus abbreviated area-under-the-curve monitoring in renal transplant patients who are potentially at risk for adverse events. *Clin Transplant*. 2010;24(4):557-563. doi:10.1111/j.1399-0012.2009.01143.x
143. Staatz C, Taylor P, Tett S. Low tacrolimus concentrations and increased risk of early acute rejection in adult renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001;16(9):1905-1909. doi:10.1093/ndt/16.9.1905
144. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Papastergiou V, et al. Early tacrolimus exposure after liver transplantation: Relationship with moderate/severe acute rejection and long-term outcome. *J Hepatol*. 2013;58(2):262-270. doi:10.1016/j.jhep.2012.09.019
145. Venkataraman R, Shaw LM, Sarkozi L, et al. Clinical Utility of Monitoring Tacrolimus Blood Concentrations in Liver Transplant Patients. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2001;41(5):542-551. doi:10.1177/00912700122010429

146. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, et al. *Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report.* Vol 41.; 2019. doi:10.1097/FTD.0000000000000640
147. Eckardt KU, Kasiske BL, Zeier MG. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation.* 2009;9:S1-S155. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x
148. Costa J, Benvenuto LJ, Sonett JR. Long-term outcomes and management of lung transplant recipients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(2):285-297. doi:10.1016/j.bpa.2017.05.006
149. Garrity EJ, Hertz M, Trulock E, Keenan R, Love R. Suggested guidelines for the use of tacrolimus in lung-transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 1999;18(3):175-176. doi:10.1016/S1053-2498(98)00022-9
150. Atkinson BJ, Sharma NS. Immunosuppression in lung transplantation: a narrative review. *Current Challenges in Thoracic Surgery.* 2023;5:21-21. doi:10.21037/ccts-21-42
151. Snell GI, Yusen RD, Weill D, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading—A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2017;36(10):1097-1103. doi:10.1016/j.healun.2017.07.021
152. Laporta Hernández R, Aguilar Pérez M, García Fadul C. *Complicaciones No Infecciosas Del Injerto.* Vol VOLUMEN XX. (Gámez García P, Laporta Hernández R, eds.). Monografías de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. ; 2012.
153. Martinu T, Chen DF, Palmer S. Acute Rejection and Humoral Sensitization in Lung Transplant Recipients. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(1):54-65. doi:10.1513/pats.200808-080GO

154. Roden AC, Aisner DL, Allen TC, et al. Diagnosis of Acute Cellular Rejection and Antibody-Mediated Rejection on Lung Transplant Biopsies: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(3):437-444. doi:10.5858/arpa.2016-0459-SA
155. Hachem RR. The impact of non-HLA antibodies on outcomes after lung transplantation and implications for therapeutic approaches. *Hum Immunol.* 2019;80(8):583-587. doi:10.1016/j.humimm.2019.04.008
156. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Lung Rejection. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2007;26(12):1229-1242. doi:10.1016/j.healun.2007.10.017
157. Parulekar AD, Kao CC. Detection, classification, and management of rejection after lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2019;11(S14):S1732-S1739. doi:10.21037/jtd.2019.03.83
158. Dabbs ADV, Hoffman LA, Iacono AT, Zullo TG, McCurry KR, Dauber JH. Are symptom reports useful for differentiating between acute rejection and pulmonary infection after lung transplantation? *Heart & Lung.* 2004;33(6):372-380. doi:10.1016/j.hrtlng.2004.05.001
159. Michaels PJ, Fishbein MC, Colvin RB. Humoral rejection of human organ transplants. *Springer Semin Immunopathol.* 2003;25(2):119-140. doi:10.1007/s00281-003-0139-x
160. Roux A, Levine D, Zeevi A, et al. Banff Lung Report: Current knowledge and future research perspectives for diagnosis and treatment of pulmonary antibody-mediated rejection (AMR). *American Journal of Transplantation.* 2019;19(1):21-31. doi:10.1111/ajt.14990
161. Martinu T, Pavlisko EN, Chen DF, Palmer SM. Acute Allograft Rejection: Cellular and Humoral Processes. *Clin Chest Med.* 2011;32(2):295-310. doi:10.1016/j.ccm.2011.02.008
162. Wallace WD, Li N, Andersen CB, et al. Banff study of pathologic changes in lung allograft biopsy specimens with donor-specific antibodies. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2016;35(1):40-48. doi:10.1016/j.healun.2015.08.021

163. McManigle W, Pavlisko E, Martinu T. Acute Cellular and Antibody-Mediated Allograft Rejection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(03):320-335. doi:10.1055/s-0033-1348471
164. Glanville AR, Verleden GM, Todd JL, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome—A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2019;38(5):483-492. doi:10.1016/j.healun.2019.03.008
165. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment—A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2019;38(5):493-503. doi:10.1016/j.healun.2019.03.009
166. Cooper J, Billingham M, Egan T, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 1993;12(5):713-716.
167. Heng D, Sharples L, McNeil K, Stewart S, Wreghitt T, Wallwork J. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis, and risk factors. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 1998;17(12):1255-1263.
168. Shino M, Weigt S, Li N, et al. Impact of Allograft Injury Time of Onset on the Development of Chronic Lung Allograft Dysfunction After Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2017;17(5):1294-1303. doi:10.1111/ajt.14066
169. Karolin A, Genitsch V, Sidler D. Calcineurin Inhibitor Toxicity in Solid Organ Transplantation. *Pharmacology.* 2021;106(7-8):347-355. doi:10.1159/000515933
170. Farouk SS, Rein JL. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity—What the FK? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(1):56-66. doi:10.1053/j.ackd.2019.08.006

171. Opelz G, Döhler B, Ruhstroth A, et al. The collaborative transplant study registry. *Transplant Rev.* 2013;27(2):43-45. doi:10.1016/j.trre.2013.01.004
172. Noble J, Terrec F, Malvezzi P, Rostaing L. Adverse effects of immunosuppression after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2021;54-55:101762. doi:10.1016/j.bpg.2021.101762
173. Joss N, Staatz CE, Thomson AH, Jardine AG. Predictors of new onset diabetes after renal transplantation. *Clin Transplant.* 2007;21(1):136-143. doi:10.1111/j.1399-0012.2006.00580.x
174. Miller LW. Cardiovascular Toxicities of Immunosuppressive Agents. *American Journal of Transplantation.* 2002;2(9):807-818. doi:10.1034/j.1600-6143.2002.20902.x
175. Jeon JY, Han-Bit S, Park BH, et al. Impact of Post-Transplant Diabetes Mellitus on Survival and Cardiovascular Events in Kidney Transplant Recipients. *Endocrinology and Metabolism.* 2023;38(1):139-145. doi:10.3803/EnM.2022.1594
176. Cole EH, Johnston O, Rose CL, Gill JS. Impact of Acute Rejection and New-Onset Diabetes on Long-Term Transplant Graft and Patient Survival. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2008;3(3):814-821. doi:10.2215/CJN.04681107
177. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2016;35(10):1170-1184. doi:10.1016/j.healun.2016.09.001
178. Goldfarb SB, Levvey BJ, Cherikh WS, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2017;36(10):1070-1079. doi:10.1016/j.healun.2017.07.017

179. Chambers DC, Zuckermann A, Cherikh WS, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult lung transplantation report — 2020; focus on deceased donor characteristics. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020;39(10):1016-1027. doi:10.1016/j.healun.2020.07.009
180. Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report — 2021; Focus on recipient characteristics. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2021;40(10):1060-1072. doi:10.1016/j.healun.2021.07.021
181. Perch M, Hayes D, Cherikh WS, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-ninth adult lung transplantation report—2022; focus on lung transplant recipients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2022;41(10):1335-1347. doi:10.1016/j.healun.2022.08.007
182. Luca L, Westbrook R, Tsochatzis E. Metabolic and cardiovascular complications in the liver transplant recipient. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):183-192.
183. de la Fuente-Mancera JC, Forado-Bentar I, Farrero M. Management of long-term cardiovascular risk factors post organ transplant. *Curr Opin Organ Transplant*. 2022;27(1):29-35. doi:10.1097/MOT.0000000000000950
184. Jiménez-Pérez M, González-Grande R, Omonte Guzmán E, Amo Trillo V, Rodrigo López JM. Metabolic complications in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol*. 2016;22(28):6416. doi:10.3748/wjg.v22.i28.6416
185. Gonwa T, Mendez R, Yang HC, Weinstein S, Jensik S, Steinberg S. Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation:

results at 6 months1. *Transplantation*. 2003;75(8):1213-1220.

doi:10.1097/01.TP.0000062837.99400.60

186. Morrison R, Short H, Noon G, Frost A. Hypertension after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1993;12(6 Pt 1):928-931.

187. Kobashigawa JA, Patel J, Furukawa H, et al. Five-Year Results of a Randomized, Single-Center Study of Tacrolimus vs Microemulsion Cyclosporine in Heart Transplant Patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2006;25(4):434-439.

doi:10.1016/j.healun.2005.11.452

188. Penninga L, Møller CH, Gustafsson F, Steinbrüchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(12):1177-1187. doi:10.1007/s00228-010-0902-6

189. Miller LW, Schlant RC, Kobashigawa J, Kubo S, Renlund DG. Task force 5: Complications. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(1):41-54. doi:10.1016/0735-1097(93)90814-H

190. Muduma G, Saunders R, Odeyemi I, Pollock RF. Systematic Review and Meta-Analysis of Tacrolimus versus Ciclosporin as Primary Immunosuppression After Liver Transplant. *PLoS One*. 2016;11(11):e0160421. doi:10.1371/journal.pone.0160421

191. Sugioka N, Kokuhu T, Okamoto M, et al. Effect of plasma lipid on pharmacokinetics of ciclosporin and its relationship with plasma prednisolone level in renal transplant patients. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2006;58(9):1193-1200. doi:10.1211/jpp.58.9.0005

192. Kockx M, Kritharides L. Cyclosporin A-Induced Dyslipidemia and LDL Receptors. In: Patel V, ed. *The Molecular Nutrition of Fats*. Academic Press; 2019:323-333. doi:10.1016/B978-0-12-811297-7.00025-1

193. Kasiske BL, Tortorice KL, Heim-Duthoy KL, Awni WM, Rao KV. The Adverse Impact of Cyclosporine on Serum Lipids in Renal Transplant Recipients. *American Journal of Kidney Diseases*. 1991;17(6):700-707. doi:10.1016/S0272-6386(12)80355-6
194. Ballantyne C, Podet E, Patsch W, et al. Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. *JAMA*. 1989;262(1):53-56.
195. Krämer BK, Montagnino G, del Castillo D, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(5):968-973. doi:10.1093/ndt/gfh739
196. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, et al. Improved Cardiovascular Risk Profile and Renal Function in Renal Transplant Patients after Randomized Conversion from Cyclosporine to Tacrolimus. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(7):1880-1888. doi:10.1097/01.ASN.0000071515.27754.67
197. White M, Haddad H, Leblanc MH, et al. Conversion From Cyclosporine Microemulsion to Tacrolimus-Based Immunoprophylaxis Improves Cholesterol Profile in Heart Transplant Recipients With Treated but Persistent Dyslipidemia: The Canadian Multicentre Randomized Trial of Tacrolimus vs Cyclosporine Microemulsion. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2005;24(7):798-809. doi:10.1016/j.healun.2004.05.023
198. Becker DM, Chamberlain B, Swank R, et al. Relationship between corticosteroid exposure and plasma lipid levels in heart transplant recipients. *Am J Med*. 1988;85(5):632-638. doi:10.1016/S0002-9343(88)80234-1
199. Lake K, Reutzel T, Pritzker M, Jorgensen C, Emery R. The impact of steroid withdrawal on the development of lipid abnormalities and obesity in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1993;12(4):580-590.

200. Hüsing A, Kabar I, Schmidt HH. Lipids in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol.* 2016;22(12):3315-3324. doi:10.3748/wjg.v22.i12.3315
201. Cattran D. Hyperlipidemia After Renal Transplantation: Natural History and Pathophysiology. *Ann Intern Med.* 1979;91(4):554. doi:10.7326/0003-4819-91-4-554
202. Bhat M, Usmani SE, Azhie A, Woo M. Metabolic Consequences of Solid Organ Transplantation. *Endocr Rev.* 2021;42(2):171-197. doi:10.1210/endrev/bnaa030
203. Kasiske B, de Mattos A, Flechner S, et al. Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor Dyslipidemia in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation.* 2008;8(7):1384-1392. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02272.x
204. Neuberger J. Long-term Care of the Adult Liver Transplant Recipient. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(6):1547-1556. doi:10.1016/j.jceh.2022.03.012
205. Weir MR, Fink JC. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *American Journal of Kidney Diseases.* 1999;34(1):1-13. doi:10.1016/S0272-6386(99)70101-0
206. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Harindhanavudhi T, Edmonds PJ, Erickson SB. Hypomagnesemia linked to new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Res.* 2016;41(2):142-147. doi:10.3109/07435800.2015.1094088
207. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Insulin secretion is decreased in non-diabetic individuals with hypomagnesaemia. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(6):590-596. doi:10.1002/dmrr.1206
208. Pham PT, Pham PM, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes.* Published online May 2011:175. doi:10.2147/DMSO.S19027

209. Bamgbola O. Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(3):110-127. doi:10.1177/2042018816641580
210. Textor SC, Wiesner R, Wilson DJ, et al. Systemic and renal hemodynamic differences between FK506 and cyclosporine in liver transplant recipients. *Transplantation.* 1993;55(6):1332-1338. doi:10.1097/00007890-199306000-00023
211. Williams D, Haragsim L. Calcineurin Nephrotoxicity. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006;13(1):47-55. doi:10.1053/j.ackd.2005.11.001
212. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2009;4(2):481-508. doi:10.2215/CJN.04800908
213. Hošková L, Málek I, Kopkan L, Kautzner J. Pathophysiological Mechanisms of Calcineurin Inhibitor-Induced Nephrotoxicity and Arterial Hypertension. *Physiol Res.* Published online April 30, 2017:167-180. doi:10.33549/physiolres.933332
214. Jing L, Chen W, Guo L, et al. Acute kidney injury after lung transplantation: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2021;9(8):717-717. doi:10.21037/atm-20-7644
215. McPheeeters CM, Lorenz D, Burcham PK, et al. Calcineurin Inhibitor-Based Maintenance Immunosuppression in Lung Transplant Recipients: Optimal Serum Levels for Managing Acute Rejection and Renal Function. *Transplant Proc.* 2021;53(6):1998-2003. doi:10.1016/j.transproceed.2021.05.005
216. Lefaucheur C, Nochy D, Amrein C, et al. Renal Histopathological Lesions After Lung Transplantation in Patients with Cystic Fibrosis. *American Journal of Transplantation.* 2008;8(9):1901-1910. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02342.x

217. Zahir H, McLachlan AJ, Nelson A, McCaughan G, Gleeson M, Akhlaghi F. Population Pharmacokinetic Estimation of Tacrolimus Apparent Clearance in Adult Liver Transplant Recipients. *Ther Drug Monit.* 2005;27(4):422-430. doi:10.1097/01.ftd.0000170029.36573.a0
218. Rifai N, Chao FF, Pham Q, Thiessen J, Soldin SJ. The role of lipoproteins in the transport and uptake of cyclosporine and dihydro-tacrolimus into HepG2 and JURKAT cell lines. *Clin Biochem.* 1996;29(2):149-155. doi:10.1016/0009-9120(96)00001-X
219. Young BA, Burdmann EA, Johnson RJ, et al. Cellular proliferation and macrophage influx precede interstitial fibrosis in cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int.* 1995;48(2):439-448. doi:10.1038/ki.1995.312
220. Young BA, Burdmann EA, Johnson RJ, et al. Cyclosporine A induced arteriolopathy in a rat model of chronic cyclosporine nephropathy. *Kidney Int.* 1995;48(2):431-438. doi:10.1038/ki.1995.311
221. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. Evolution and Pathophysiology of Renal-Transplant Glomerulosclerosis. *Transplantation.* 2004;78(3):461-468. doi:10.1097/01.TP.0000128612.75163.26
222. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity: Longitudinal Assessment by Protocol Histology. *Transplantation.* 2004;78(4):557-565. doi:10.1097/01.TP.0000128636.70499.6E
223. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *New England Journal of Medicine.* 2007;357(25):2562-2575. doi:10.1056/NEJMoa067411
224. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, et al. Calcineurin Inhibitor Minimization in the Symphony Study: Observational Results 3 Years after Transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2009;9(8):1876-1885. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02726.x

225. Woll F, Mohanka M, Bollineni S, et al. Characteristics and Outcomes of Lung Transplant Candidates With Preexisting Renal Dysfunction. *Transplant Proc.* 2020;52(1):302-308. doi:10.1016/j.transproceed.2019.10.032
226. Mason DP, Solovera-Rozas M, Feng J, et al. Dialysis After Lung Transplantation: Prevalence, Risk Factors and Outcome. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2007;26(11):1155-1162. doi:10.1016/j.healun.2007.08.006
227. Canales M, Youssef P, Spong R, et al. Predictors of Chronic Kidney Disease in Long-Term Survivors of Lung and Heart-Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2006;6(9):2157-2163. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01458.x
228. Zapata CM, Ibrahim HN. Kidney Disease after Heart and Lung Transplantation. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2022;18(4):34-40. doi:10.14797/mdcj.1122
229. Chen F, Yong JK, Shen C, et al. High intra-patient variability of tacrolimus within post-operative 1 month predicted worse 1-year outcomes in pediatric liver transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024;80(7):1017-1027. doi:10.1007/s00228-024-03663-z
230. Wiebe C, Rush DN, Nevins TE, et al. Class II Eplet Mismatch Modulates Tacrolimus Trough Levels Required to Prevent Donor-Specific Antibody Development. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2017;28(11):3353-3362. doi:10.1681/ASN.2017030287
231. Leino AD, King EC, Jiang W, et al. Assessment of tacrolimus intrapatient variability in stable adherent transplant recipients: Establishing baseline values. *American Journal of Transplantation.* 2019;19(5):1410-1420. doi:10.1111/ajt.15199
232. Rahamimov R, Tifti-Orbach H, Zingerman B, et al. Reduction of exposure to tacrolimus trough level variability is associated with better graft survival after kidney transplantation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(7):951-958. doi:10.1007/s00228-019-02643-y

233. Rozen-Zvi B, Schneider S, Lichtenberg S, et al. Association of the combination of time-weighted variability of tacrolimus blood level and exposure to low drug levels with graft survival after kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. Published online December 26, 2016:gfw394. doi:10.1093/ndt/gfw394
234. Goodall DL, Willicombe M, McLean AG, Taube D. High Intrapatient Variability of Tacrolimus Levels and Outpatient Clinic Nonattendance Are Associated with Inferior Outcomes in Renal Transplant Patients. *Transplant Direct*. 2017;3(8). doi:10.1097/TXD.0000000000000710
235. O'Regan JA, Canney M, Connaughton DM, et al. Tacrolimus trough-level variability predicts long-term allograft survival following kidney transplantation. *J Nephrol*. 2016;29(2):269-276. doi:10.1007/s40620-015-0230-0
236. Vanhove T, Vermeulen T, Annaert P, Lerut E, Kuypers DR. High intrapatient variability of tacrolimus concentrations predicts accelerated progression of chronic histologic lesions in renal recipients. *American Journal of Transplantation*. 2016;16(10):2954-2963. doi:10.1111/ajt.13803
237. Rodrigo E, Segundo DS, Fernández-Fresnedo G, et al. Within-Patient Variability in Tacrolimus Blood Levels Predicts Kidney Graft Loss and Donor-Specific Antibody Development. *Transplantation*. 2016;100(11):2479-2485. doi:10.1097/TP.0000000000001040
238. Sablik KA, Clahsen-Van Groningen MC, Hesselink DA, Van Gelder T, Betjes MG. Tacrolimus intra-patient variability is not associated with chronic active antibody mediated rejection. *PLoS One*. 2018;13(5). doi:10.1371/journal.pone.0196552
239. Whalen HR, Glen JA, Harkins V, et al. High Intrapatient Tacrolimus Variability Is Associated with Worse Outcomes in Renal Transplantation Using a Low-Dose Tacrolimus Immunosuppressive Regime. *Transplantation*. 2017;101(2):430-436. doi:10.1097/TP.0000000000001129

240. Shuker N, Shuker L, van Rosmalen J, et al. A high intrapatient variability in tacrolimus exposure is associated with poor long-term outcome of kidney transplantation. *Transplant International*. 2016;29(11):1158-1167. doi:10.1111/tri.12798
241. Ro H, Min SI, Yang J, et al. Impact of Tacrolimus Intraindividual Variability and CYP3A5 Genetic Polymorphism on Acute Rejection in Kidney Transplantation. *Ther Drug Monit*. 2012;34(6):680-685. doi:10.1097/FTD.0b013e3182731809
242. Borra LC, Roodnat JI, Kal JA, Mathot RA, Weimar W, Van Gelder T. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(8):2757-2763. doi:10.1093/ndt/gfq096
243. Szummer K, Gasparini A, Eliasson S, et al. Time in Therapeutic Range and Outcomes After Warfarin Initiation in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation Patients With Renal Dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3). doi:10.1161/JAHA.116.004925
244. Ensor CR, Iasella CJ, Harrigan KM, et al. Increasing tacrolimus time-in-therapeutic range is associated with superior one-year outcomes in lung transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2018;18(6):1527-1533. doi:10.1111/ajt.14723
245. Davis S, Gralla J, Klem P, et al. Lower tacrolimus exposure and time in therapeutic range increase the risk of de novo donor-specific antibodies in the first year of kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2018;18(4):907-915. doi:10.1111/ajt.14504
246. 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(6):1404-1411. doi:10.1038/ki.2013.465

247. Gonzales HM, McGillicuddy JW, Rohan V, et al. A comprehensive review of the impact of tacrolimus intrapatient variability on clinical outcomes in kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(8):1969-1983. doi:10.1111/ajt.16002
248. McShane AJ, Bunch DR, Wang S. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressants by liquid chromatography-mass spectrometry. *Clinica Chimica Acta*. 2016;454:1-5. doi:10.1016/j.cca.2015.12.027
249. Koster RA, Dijkers EC, Uges DR. Robust, High-Throughput LC-MS/MS Method for Therapeutic Drug Monitoring of Cyclosporine, Tacrolimus, Everolimus, and Sirolimus in Whole Blood. *Ther Drug Monit*. 2009;31(1):116-125. doi:10.1097/FTD.0b013e318192304c
250. Knops N, Levchenko E, van den Heuvel B, Kuypers D. From gut to kidney: Transporting and metabolizing calcineurin-inhibitors in solid organ transplantation. *Int J Pharm*. 2013;452(1-2):14-35. doi:10.1016/j.ijpharm.2013.05.033
251. Staatz CE, Goodman LK, Tett SE. Effect of CYP3A and ABCB1 Single Nucleotide Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Calcineurin Inhibitors: Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(3):141-175. doi:10.2165/11317350-00000000-00000
252. Staatz CE, Goodman LK, Tett SE. Effect of CYP3A and ABCB1 Single Nucleotide Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Calcineurin Inhibitors: Part II. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(4):207-221. doi:10.2165/11317550-00000000-00000
253. Bekersky I, Dressler D, Mekki QA. Effect of Low- and High-Fat Meals on Tacrolimus Absorption following 5 mg Single Oral Doses to Healthy Human Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2001;41(2):176-182. doi:10.1177/00912700122009999
254. Kimikawa M, Kamoya K, Toma H, Teraoka S. Effective oral administration of tacrolimus in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2001;15(5):324-329. doi:10.1034/j.1399-0012.2001.150504.x

255. Bekersky I, Dressler D, Mekki Q. Effect of Time of Meal Consumption on Bioavailability of a Single Oral 5 mg Tacrolimus Dose. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2001;41(3):289-297. doi:10.1177/00912700122010104
256. Lai EF, Nguyen HT, Famure O, Li Y, Kim SJ. Tacrolimus Formulation, Exposure Variability, and Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Progress in Transplantation*. 2023;33(1):34-42. doi:10.1177/15269248221145044
257. Fine R, Becker Y, De Geest S, et al. Nonadherence Consensus Conference Summary Report. *American Journal of Transplantation*. 2009;9(1):35-41. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02495.x
258. Süsäl C, Döhler B. Late intra-patient tacrolimus trough level variability as a major problem in kidney transplantation: A Collaborative Transplant Study Report. *American Journal of Transplantation*. 2019;19(10):2805-2813. doi:10.1111/ajt.15346
259. Hsiao M, Fernandez HE, Gjertson D, Ettenger RB, Tsai EW. Monitoring nonadherence and acute rejection with variation in blood immunosuppressant levels in pediatric renal transplantation. *Transplantation*. 2011;92(8):918-922. doi:10.1097/TP.0b013e31822dc34f
260. Prytula AA, Bouts AH, Mathot RA, et al. Intra-patient variability in tacrolimus trough concentrations and renal function decline in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2012;16(6):613-618. doi:10.1111/j.1399-3046.2012.01727.x
261. Israni AK, Riad SM, Leduc R, et al. Tacrolimus trough levels after month 3 as a predictor of acute rejection following kidney transplantation: A lesson learned from DeKAF Genomics. *Transplant International*. 2013;26(10):982-989. doi:10.1111/tri.12155
262. O'Regan JA, Canney M, Connaughton DM, et al. Tacrolimus trough-level variability predicts long-term allograft survival following kidney transplantation. *J Nephrol*. 2016;29(2):269-276. doi:10.1007/s40620-015-0230-0

263. Huang C, Shu K, Ho H, Wu M. Higher Variability of Tacrolimus Trough Level Increases Risk of Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2016;48(6):1978-1980. doi:10.1016/j.transproceed.2016.02.081
264. Pizzo HP, Ettenger RB, Gjertson DW, et al. Sirolimus and tacrolimus coefficient of variation is associated with rejection, donor-specific antibodies, and nonadherence. *Pediatric Nephrology.* 2016;31(12):2345-2352. doi:10.1007/s00467-016-3422-5
265. Scheel J, Reber S, Stoessel L, et al. Patient-reported non-adherence and immunosuppressant trough levels are associated with rejection after renal transplantation. *BMC Nephrol.* 2017;18(1). doi:10.1186/s12882-017-0517-6
266. Taber DJ, Su Z, Fleming JN, et al. Tacrolimus Trough Concentration Variability and Disparities in African American Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2017;101(12):2931-2938. doi:10.1097/TP.0000000000001840
267. Abu Bakar K, Mohamad NA, Hodi Z, et al. Defining a threshold for tacrolimus intrapatient variability associated with late acute cellular rejection in paediatric kidney transplant recipients. *Pediatric Nephrology.* 2019;34(12):2557-2562. doi:10.1007/s00467-019-04346-z
268. Kaya Aksoy G, Comak E, Koyun M, et al. Tacrolimus Variability: A Cause of Donor-Specific Anti-HLA Antibody Formation in Children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;44(4):539-548. doi:10.1007/s13318-019-00544-0
269. Mo H, Kim SY, Min S, et al. Association of Intrapatient Variability of Tacrolimus Concentration with Early Deterioration of Chronic Histologic Lesions in Kidney Transplantation. *Transplant Direct.* 2019;5(6). doi:10.1097/TXD.0000000000000899
270. Sharma A, Cherukuri A, Mehta RB, Sood P, Hariharan S. High calcineurin inhibitor intrapatient variability is associated with renal allograft inflammation, chronicity, and graft loss. *Transplant Direct.* 2019;5(2). doi:10.1097/TXD.0000000000000862

271. Song T, Yin S, Jiang Y, et al. Increasing Time in Therapeutic Range of Tacrolimus in the First Year Predicts Better Outcomes in Living-Donor Kidney Transplantation. *Front Immunol.* 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.02912
272. Heeney S, Szempruch KR, Lee RAM, et al. The Effect of Tacrolimus Trough Variability on Kidney Transplant Outcomes. *Transplant Proc.* 2020;52(10):3129-3133. doi:10.1016/j.transproceed.2020.07.016
273. Stefanović NZ, Veličković-Radovanović RM, Danković KS, et al. Combined Effect of Inter- and Intrapatient Variability in Tacrolimus Exposure on Graft Impairment Within a 3-Year Period Following Kidney Transplantation: A Single-Center Experience. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2020;45(6):749-760. doi:10.1007/s13318-020-00644-2
274. Solomon S, Colovai A, del Río M, Hayde N. Tacrolimus variability is associated with de novo donor-specific antibody development in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Nephrology.* 2020;35(2):261-270. doi:10.1007/s00467-019-04377-6
275. Mira F dos S, Figueiredo C, Rodrigues L, et al. Tacrolimus trough intravariability in patients treated with the prolonged-Release formulation is a risk factor for acute graft rejection. *Experimental and Clinical Transplantation.* 2021;19(9):910-913. doi:10.6002/ect.2021.0231
276. Park Y, Lee H, Eum SH, et al. Intrapatient Variability in Tacrolimus Trough Levels Over 2 Years Affects Long-Term Allograft Outcomes of Kidney Transplantation. *Front Immunol.* 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.746013
277. Baghai Arassi M, Gauche L, Schmidt J, et al. Association of intraindividual tacrolimus variability with de novo donor-specific HLA antibody development and allograft rejection in pediatric kidney transplant recipients with low immunological risk. *Pediatric Nephrology.* 2022;37(10):2503-2514. doi:10.1007/s00467-022-05426-3

278. Barreda P, Cañamero L, Boya M, et al. Lower Time in Therapeutic Range Relates to a Worse Kidney Graft Outcome. *Transplant Proc.* 2022;54(9):2446-2449. doi:10.1016/j.transproceed.2022.09.013
279. Choi JS, Ko H, Kim HK, et al. Effects of tacrolimus intrapatient variability and CYP3A5 polymorphism on the outcomes of pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant.* 2022;26(6). doi:10.1111/petr.14297
280. Park Y, Lee H, Eum SH, et al. Combined impact of the inter and intra-patient variability of tacrolimus blood level on allograft outcomes in kidney transplantation. *Front Immunol.* 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.1037566
281. Rojas AM, Hesselink DA, Van Besouw NM, et al. *High Tacrolimus Intrapatient Variability and Subtherapeutic Immunosuppression Are Associated With Adverse Kidney Transplant Outcomes.*; 2022. www.drug-monitoring.
282. Yin S, Wang X, Huang Z, Fan Y, Song T, Lin T. Tacrolimus variability score outperforms coefficient of variation in predicting clinical outcomes of living kidney transplantation. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(1):75-83. doi:10.1111/bcp.14876
283. Venkat VL, Nick TG, Wang Y, Bucuvalas JC. An objective measure to identify pediatric liver transplant recipients at risk for late allograft rejection related to non-adherence. *Pediatr Transplant.* 2008;12(1):67-72. doi:10.1111/j.1399-3046.2007.00794.x
284. Lieber SR, Volk ML. Non-adherence and graft failure in adult liver transplant recipients. *Dig Dis Sci.* 2013;58(3):824-834. doi:10.1007/s10620-012-2412-0
285. Supelana C, Annunziato RA, Schiano TD, et al. Medication level variability index predicts rejection, possibly due to nonadherence, in adult liver transplant recipients. *Liver Transplantation.* 2014;20(10):1168-1177. doi:10.1002/lt.23930

286. Shemesh E, Bucuvalas J, Anand R, et al. The Medication Level Variability Index (MLVI) Predicts Poor Liver Transplant Outcomes: A Prospective Multi-Site Study. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(10):2668-2678. doi:10.1111/ajt.14276
287. de Oliveira JTP, Kieling CO, da Silva AB, et al. Variability index of tacrolimus serum levels in pediatric liver transplant recipients younger than 12 years: Non-adherence or risk of non-adherence? *Pediatr Transplant*. 2017;21(8). doi:10.1111/petr.13058
288. Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux M, et al. High tacrolimus intra-patient variability is associated with graft rejection, and de novo donor-specific antibodies occurrence after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2018;24(16):1795-1802. doi:10.3748/wjg.v24.i16.1795
289. Rayar M, Tron C, Jézéquel C, et al. High Intrapatient Variability of Tacrolimus Exposure in the Early Period after Liver Transplantation Is Associated with Poorer Outcomes. *Transplantation*. 2018;102(3):e108-e114. doi:10.1097/TP.0000000000002052
290. Riva N, Dip M, Halac E, et al. Survival time to biopsy-proven acute rejection and tacrolimus adverse drug reactions in pediatric liver transplantation. *Ther Drug Monit*. 2018;40(4):401-410. doi:10.1097/FTD.0000000000000517
291. Shemesh E, Duncan S, Anand R, et al. Trajectory of adherence behavior in pediatric and adolescent liver transplant recipients: The medication adherence in children who had a liver transplant cohort. *Liver Transplantation*. 2018;24(1):80-88. doi:10.1002/lt.24837
292. Defrancq C, De Wilde N, Raes A, et al. Intra-patient variability in tacrolimus exposure in pediatric liver transplant recipients: Evolution, risk factors, and impact on patient outcomes. *Pediatr Transplant*. 2019;23(3). doi:10.1111/petr.13388
293. van der Veer MA, Nangrahary N, Hesselink DA, et al. High Intrapatient Variability in Tacrolimus Exposure Is Not Associated With Immune-mediated Graft Injury After Liver

doi:10.1097/TP.0000000000002680

294. Maciel NB, Schwambach KH, Blatt CR. Liver transplantation: Tacrolimus blood levels variation and survival, rejection and death outcomes. *Arq Gastroenterol.* 2021;58(3):370-376. doi:10.1590/S0004-2803.202100000-62

295. Dopazo C, Bilbao I, García S, et al. High intrapatient variability of tacrolimus exposure associated with poorer outcomes in liver transplantation. *Clin Transl Sci.* 2022;15(6):1544-1555. doi:10.1111/cts.13276

296. Soares ME, Costa G, Guerra L, et al. Influence of Tacrolimus Intrapatient Variability on Allograft Rejection Frequency and Survival Following Liver Transplantation. *Ther Drug Monit.* 2024;46(4):456-459. doi:10.1097/FTD.0000000000001192

297. Gueta I, Markovits N, Yarden-Bilavsky H, et al. High tacrolimus trough level variability is associated with rejections after heart transplant. *American Journal of Transplantation.* 2018;18(10):2571-2578. doi:10.1111/ajt.15016

298. Shuker N, Bouamar R, Hesselink DA, et al. Intrapatient variability in tacrolimus exposure does not predict the development of cardiac allograft vasculopathy after heart transplant. *Experimental and Clinical Transplantation.* 2018;16(3):326-332. doi:10.6002/ect.2016.0366

299. Baker WL, Steiger S, Martin S, et al. Association Between Time-in-Therapeutic Tacrolimus Range and Early Rejection After Heart Transplant. *Pharmacotherapy.* 2019;39(5):609-613. doi:10.1002/phar.2262

300. Adie SK, Bitar A, Konerman MC, et al. Tacrolimus time in therapeutic range and long-term outcomes in heart transplant recipients. *Pharmacotherapy.* 2022;42(2):106-111. doi:10.1002/phar.2653

301. Pollock-Barziv SM, Finkelstein Y, Manliot C, et al. Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children. *Pediatr Transplant*. 2010;14(8):968-975. doi:10.1111/j.1399-3046.2010.01409.x
302. Seibert SR, Schladt DP, Wu B, et al. Tacrolimus trough and dose intra-patient variability and CYP3A5 genotype: Effects on acute rejection and graft failure in European American and African American kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2018;32(12). doi:10.1111/ctr.13424
303. Davis S, Gralla J, Klem P, Stites E, Wiseman A, Cooper JE. Tacrolimus Intrapatient Variability, Time in Therapeutic Range, and Risk of de Novo Donor-Specific Antibodies. *Transplantation*. 2020;104(4):881-887. doi:10.1097/TP.0000000000002913
304. Gallagher HM, Sarwar G, Tse T, et al. Erratic tacrolimus exposure, assessed using the standard deviation of trough blood levels, predicts chronic lung allograft dysfunction and survival. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34(11):1442-1448. doi:10.1016/j.healun.2015.05.028
305. Diannelidou-Stamelou L, Spurr L, Leaver N, et al. Intra-Patient Variability of Tacrolimus Levels and Lung Allograft Outcomes: A Single Centre Experience. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017;36(4):S367-S368. doi:10.1016/j.healun.2017.01.1039
306. Kao CC, Segraves J, Parulekar AD. Tacrolimus monitoring parameters are not associated with acute cellular rejection following lung transplantation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(1):63-69. doi:10.1007/s00228-020-02976-z
307. Evans KB, Beermann KJ, Lee HJ, et al. Impact of Tacrolimus Trough Variability on Acute Rejection Following Lung Transplantation. *Transplant Proc*. 2022;54(8):2270-2276. doi:10.1016/j.transproceed.2022.08.007

308. Katada Y, Nakagawa S, Itohara K, et al. Association between time in therapeutic range of tacrolimus blood concentration and acute rejection within the first three months after lung transplantation. *J Pharm Health Care Sci*. 2022;8(1). doi:10.1186/s40780-022-00256-9
309. Du W, Wang X, Zhang D, Zuo X. Exploratory associations of tacrolimus exposure and clinical outcomes after lung transplantation: A retrospective, single center experience. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024;80(5):747-757. doi:10.1007/s00228-024-03640-6
310. Walters S, Yerkovich S, Hopkins PM, et al. Erratic tacrolimus levels at 6 to 12 months post-lung transplant predicts poor outcomes. *JHLT Open*. 2024;3:100043. doi:10.1016/j.jhlto.2023.100043
311. Rosendaal F, Cannegieter S, van der Meer J, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69(3):236-239.
312. Schumacher L, Leino AD, Park JM. Tacrolimus intrapatient variability in solid organ transplantation: A multiorgan perspective. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;41(1):103-118. doi:10.1002/phar.2480
313. Kuypers DR. Intrapatient Variability of Tacrolimus Exposure in Solid Organ Transplantation: A Novel Marker for Clinical Outcome. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(2):347-358. doi:10.1002/cpt.1618
314. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DRJ, et al. Practical recommendations for long-term management of modifiable risks in kidney and liver transplant recipients: A guidance report and clinical checklist by the consensus on managing modifiable risk in transplantation (COMMIT) group. *Transplantation*. 2017;101(4):S1-S56. doi:10.1097/TP.0000000000001651
315. Mora Cuesta VM, Iturbe Fernández D, Tello Mena S, Cifrián Martínez JM. Protocolo de inmunosupresión en trasplante pulmonar. Versión 3 (junio/2021). Servicio Neumología - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Published online 2021.

316. Taormina D, Abdallah H, Venkataraman R, et al. Stability and adsorption of FK506 in 5% dextrose injection and 0.9% sodium chloride injection in glass polyvinyl chloride, and polyolefin containers. *Am J Hosp Pharm.* 1992;49:119-122.
317. Shaefer M, Collier D, Haven M, et al. Falsely elevated FK-506 levels caused by sampling through central venous catheters. *Transplantation.* 1993;56:475-476.
318. Diego-Fernández V, García-Saiz M del M, Llorente-Cantalapiedra A, et al. Correlation Between Tacrolimus Levels in Blood Samples Obtained From Central Catheter and Peripheral Venipuncture in Lung Transplant Patients (Ven-Cat Study). *Ther Drug Monit.* 2024;46(6):710-716. doi:10.1097/FTD.0000000000001232
319. Prospecto Quantitative Microsphere System (QMS)[®] Tacrolimus Immunoassay. Disponible en: <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/CDD/Package-Inserts/10015557-QMS-Tacrolimus-Assay-ES.pdf> (último acceso: 17 de febrero de 2024).
320. Prospecto cobas[®] CMV. Prueba cuantitativa de ácidos nucleicos para uso en los cobas[®] 6800/8800 Systems para diagnóstico in vitro. Disponible en: <https://elabdoc-prod.roche.com/eLD/api/downloads/2b3eea81-35be-eb11-0591-005056a71a5d?countryIsoCode=es>
321. Razonable RR, Åsberg A, Rollag H, et al. Virologic Suppression Measured by a Cytomegalovirus (CMV) DNA Test Calibrated to the World Health Organization International Standard Is Predictive of CMV Disease Resolution in Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases.* 2013;56(11):1546-1553. doi:10.1093/cid/cit096
322. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2009/12/25/pdfs/BOE-A-2009-20817.pdf>

323. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2013/07/27/pdfs/BOE-A-2013-8191.pdf>

324. Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2020/11/26/pdfs/BOE-A-2020-14960.pdf>

325. Organización Nacional de Trasplante (ONT). *Memorias de Actividad de Donación y Trasplante - Actividad de Donación y Trasplante Pulmonar España 2020.*; 2020.

326. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report — 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019;38(10):1056-1066. doi:10.1016/j.healun.2019.08.004

327. Schladt DP, Israni AK. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Introduction. *American Journal of Transplantation*. 2024;24(2):S10-S18. doi:10.1016/j.ajt.2024.01.011

328. Tabarelli W, Bonatti H, Tabarelli D, et al. Long term complications following 54 consecutive lung transplants. *J Thorac Dis*. 2016;8(6):1234-1244. doi:10.21037/jtd.2016.05.03

329. Wang T, O'Sullivan S, Gamble G, Ruygrok P. Bone Density in Heart or Lung Transplant Recipients-A Longitudinal Study. *Transplant Proc*. 2013;45(6):2357-2365. doi:10.1016/j.transproceed.2012.09.117

330. Tschopp O, Boehler A, Speich R, et al. Osteoporosis Before Lung Transplantation: Association with Low Body Mass Index, but Not with Underlying Disease. *American Journal of Transplantation*. 2002;2(2):167-172. doi:10.1034/j.1600-6143.2002.020208.x

331. Cahill BC, O'Rourke MK, Parker S, Stringham JC, Karwande S V, Knecht TP. Prevention of bone loss and fracture after lung transplantation. *Transplantation*. 2001;72(7):1251-1255. doi:10.1097/00007890-200110150-00012
332. Spira A, Gutierrez C, Chaparro C, Hutcheon MA, Chan CK. Osteoporosis and Lung Transplantation. *Chest*. 2000;117(2):476-481. doi:10.1378/chest.117.2.476
333. Trombetti A, Gerbase MW, Spiliopoulos A, Slosman DO, Nicod LP, Rizzoli R. Bone mineral density in lung-transplant recipients before and after graft: prevention of lumbar spine post-transplantation-accelerated bone loss by pamidronate. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2000;19(8):736-743. doi:10.1016/S1053-2498(00)00132-7
334. Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med*. 1996;101(3):262-269. doi:10.1016/S0002-9343(96)00155-6
335. Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, Egan TM, Ontjes D. Severe Osteoporosis Before and After Lung Transplantation. *Chest*. 1996;109(5):1176-1183. doi:10.1378/chest.109.5.1176
336. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation 2019*. Disponible en: <http://www.ishlt.org/> International Thoracic Organ Transplant (TTX) Registry Data Slides. 2019 Slides. Disponible en: <https://ishltregistries.org/Registries/Slides.Asp> (último acceso: 25 de agosto de 2024).
337. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation 2021*. Disponible en: <http://www.ishlt.org/> International Thoracic Organ Transplant (TTX) Registry Data Slides. 2021 Slides. Disponible en: <https://ishltregistries.org/Registries/Slides.Asp> (último acceso: 16 de agosto de 2024).

338. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019;29(3). doi:10.1002/rmv.2034
339. Colvin MM, Smith JM, Ahn YS, et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Heart. *American Journal of Transplantation.* 2023;23(2):S300-S378. doi:10.1016/j.ajt.2023.02.008
340. Valapour M, Lehr CJ, Schladt DP, et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Lung. *American Journal of Transplantation.* 2023;23(2):S379-S442. doi:10.1016/j.ajt.2023.02.009
341. Kandaswamy R, Stock PG, Miller JM, et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Pancreas. *American Journal of Transplantation.* 2023;23(2):S121-S177. doi:10.1016/j.ajt.2023.02.005
342. Lentine KL, Smith JM, Miller JM, et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Kidney. *American Journal of Transplantation.* 2023;23(2):S21-S120. doi:10.1016/j.ajt.2023.02.004
343. Kwong AJ, Ebel NH, Kim WR, et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Liver. *American Journal of Transplantation.* 2023;23(2):S178-S263. doi:10.1016/j.ajt.2023.02.006
344. Zeglen S, Wojarski J, Wozniak-Grygiel E, et al. Frequency of *Pseudomonas aeruginosa* colonizations/infections in lung transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009;41(8):3222-3224.
345. Valentine V, Gupta M, Walker JJ, et al. Effect of etiology and timing of respiratory tract infections on development of bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(2):163-169.
346. Gregson AL. Infectious Triggers of Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Curr Infect Dis Rep.* 2016;18(7):21. doi:10.1007/s11908-016-0529-6
347. Vaquero Barrios JM, Redel Montero J, Santos Luna F. Comorbilidades con impacto pronóstico tras el trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(1):25-33.

348. Zhang J, Ma D, Chen M, et al. Prevalence and clinical significance of potential drug-drug interactions among lung transplant patients. *Front Pharmacol.* 2024;15. doi:10.3389/fphar.2024.1308260
349. Størset E, Åsberg A, Skauby M, et al. Improved Tacrolimus Target Concentration Achievement Using Computerized Dosing in Renal Transplant Recipients—A Prospective, Randomized Study. *Transplantation.* 2015;99(10):2158-2166. doi:10.1097/TP.0000000000000708
350. Kao C, Segraves J, Parulekar A. Tacrolimus Time in Therapeutic Range and Level Variability are Not Associated with Acute Cellular Rejection in Lung Transplant Recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2020;39(4):S325. doi:10.1016/j.healun.2020.01.337
351. Vandervest KM, Zamora MR. Respiratory viral infections post-lung transplantation. *Curr Respir Care Rep.* 2012;1(3):162-167. doi:10.1007/s13665-012-0017-x
352. Vilchez RA, Dauber J, Kusne S. Infectious Etiology of Bronchiolitis Obliterans: The Respiratory Viruses Connection – Myth or Reality? *American Journal of Transplantation.* 2003;3(3):245-249. doi:10.1034/j.1600-6143.2003.00056.x
353. Zantah M, Marchetti N, Jacobs M, Criner G. Lung Denervation and Its Effect on Breathlessness, Cough and Sputum Scale in Patients Following Lung Transplantation. In: *B23. Lung Transplantation II.* American Thoracic Society; 2020:A2837-A2837. doi:10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A2837
354. Speich R, van der Bij W. Epidemiology and Management of Infections after Lung Transplantation. *Clinical Infectious Diseases.* 2001;33(s1):S58-S65. doi:10.1086/320906
355. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation

Report-2007. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2007;26(8):782-795.

doi:10.1016/j.healun.2007.06.003

356. Valapour M, Lehr C, Skeans M, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Lung.

American Journal of Transplantation. 2018;18:363-433. doi:10.1111/ajt.14562

357. Todd JL, Neely ML, Kopetskie H, et al. Risk Factors for Acute Rejection in the First Year after Lung Transplant. A Multicenter Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(4):576-585.

doi:10.1164/rccm.201910-1915OC

358. Shah U, Rahulan V, Kumar P, Dutta P, Attawar S. Immunosuppression in lung transplantation: Changing perspectives. *Indian Journal of Transplantation*. 2021;15(2):157.

doi:10.4103/ijot.ijot_98_20

359. McWilliams TJ, Williams TJ, Whitford HM, Snell GI. Surveillance Bronchoscopy in Lung Transplant Recipients: Risk versus Benefit. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*.

2008;27(11):1203-1209. doi:10.1016/j.healun.2008.08.004

360. Sandrini A, Glanville AR. The controversial role of surveillance bronchoscopy after lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14(5):494-498.

doi:10.1097/MOT.0b013e3283300a3b

361. Greer M, Werlein C, Jonigk D. Surveillance for acute cellular rejection after lung transplantation. *Ann Transl Med*. 2020;8(6):410-410. doi:10.21037/atm.2020.02.127

362. Xie W, Fan S, Liu R, et al. Tacrolimus intra-patient variability measures and its associations with allograft clinical outcomes in kidney transplantation. *Transplant Rev*.

2024;38(3). doi:10.1016/j.trre.2024.100842

363. Bos S, Vos R, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Survival in adult lung transplantation: where are we in 2020? *Curr Opin Organ Transplant*. 2020;25(3):268-273.

doi:10.1097/MOT.0000000000000753

364. Fu A, Vasileva A, Hanafi N, et al. Characterization of chronic lung allograft dysfunction phenotypes using spectral and intrabreath oscillometry. *Front Physiol.* 2022;13. doi:10.3389/fphys.2022.980942
365. Verleden GM, Vos R, Verleden SE, et al. Survival Determinants in Lung Transplant Patients With Chronic Allograft Dysfunction. *Transplantation.* 2011;92(6):703-708. doi:10.1097/TP.0b013e31822bf790
366. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, et al. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Properties of Azithromycin Involved in Treatment and Prevention of Chronic Lung Allograft Rejection. *Transplantation.* 2012;94(2):101-109. doi:10.1097/TP.0b013e31824db9da
367. Ruttens D, Verleden S, Vandermeulen E, et al. Prophylactic Azithromycin Therapy After Lung Transplantation: Post hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *American Journal of Transplantation.* 2016;16(1):254-261. doi:10.1111/ajt.13417
368. Li D, Duan Q, Weinkauf J, et al. Azithromycin prophylaxis after lung transplantation is associated with improved overall survival. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2020;39(12):1426-1434. doi:10.1016/j.healun.2020.09.006
369. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2015;34(10):1244-1254. doi:10.1016/j.healun.2015.08.003
370. Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, et al. Minimal Acute Rejection after Lung Transplantation: A Risk for Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *American Journal of Transplantation.* 2005;5(8):2022-2030. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.00953.x

371. Hachem RR, Khalifah AP, Chakinala MM, et al. The Significance of a Single Episode of Minimal Acute Rejection after Lung Transplantation. *Transplantation*. 2005;80(10):1406-1413. doi:10.1097/01.tp.0000181161.60638.fa
372. Subramani MV, Pandit S, Gadre SK. Acute rejection and post lung transplant surveillance. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;38(S2):271-279. doi:10.1007/s12055-021-01320-z
373. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome: Do risk factors differ? *Transplantation*. 2013;95(9):1167-1172. doi:10.1097/TP.0b013e318286e076
374. Destere A, Premaud A, Monchaud C, Marquet P, Woillard JB. Longitudinal Exposure to Tacrolimus and New-Onset Diabetes Mellitus in Renal Transplant Patients. *Ther Drug Monit*. 2023;45(1):102-109. doi:10.1097/FTD.0000000000001035
375. Miano TA, Flesch JD, Feng R, et al. Early Tacrolimus Concentrations After Lung Transplant Are Predicted by Combined Clinical and Genetic Factors and Associated With Acute Kidney Injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(2):462-470. doi:10.1002/cpt.1629
376. Golshayan D, Pascual M. Minimization of calcineurin inhibitors to improve long-term outcomes in kidney transplantation. *Transpl Immunol*. 2008;20(1-2):21-28. doi:10.1016/j.trim.2008.08.006
377. Nogueiras-Álvarez R, Mora-Cuesta VM, Cifrián-Martínez JM, de Cos-Cossío MA, García-Sáiz M del M. Calcineurin inhibitors' impact on cardiovascular and renal function, a descriptive study in lung transplant recipients from the North of Spain. *Sci Rep*. 2022;12(1):21207. doi:10.1038/s41598-022-25445-2
378. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation 2016*. Disponible en: <http://www.ishlt.org/> International Thoracic Organ Transplant (TTX) Registry Data Slides. 2016

Slides. Disponible en: <https://ishlregistries.org/Registries/Slides.Asp> (último acceso: 25 de agosto de 2024).

379. Savioli G, Surbone S, Giovi I, et al. Early development of metabolic syndrome in patients subjected to lung transplantation. *Clin Transplant*. 2013;27(3). doi:10.1111/ctr.12098
380. Jiang X, Sung YK, Tian W, Qian J, Semenza GL, Nicolls MR. Graft microvascular disease in solid organ transplantation. *J Mol Med*. 2014;92(8):797-810. doi:10.1007/s00109-014-1173-y
381. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Zietse R, Unwin RJ, Ellison DH. Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension. *J Nephrol*. 2012;25(3):269-275. doi:10.5301/jn.5000174
382. Murakami T, Satoh M, Metoki H. Long-term changes in blood pressure and their health impact. *Hypertension Research*. 2023;46(12):2651-2653. doi:10.1038/s41440-023-01446-0
383. Satoh M, Metoki H, Asayama K, et al. Age-Related Trends in Home Blood Pressure, Home Pulse Rate, and Day-to-Day Blood Pressure and Pulse Rate Variability Based on Longitudinal Cohort Data: The Ohasama Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(15). doi:10.1161/JAHA.119.012121
384. Ntineri A, Stergiou GS, Thijs L, et al. Relationship between office and home blood pressure with increasing age: The International Database of HOMe blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO). *Hypertension Research*. 2016;39(8):612-617. doi:10.1038/hr.2016.32
385. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, et al. Hemodynamic Patterns of Age-Related Changes in Blood Pressure. *Circulation*. 1997;96(1):308-315. doi:10.1161/01.CIR.96.1.308
386. Appel L. Smoking and hypertension (Última actualización del documento 16 de junio de 2022 - Revisión de la literatura hasta julio 2024). En UpToDate®, Law K, Forman JP (Ed), Wolters Kluwer (último acceso: 30 de agosto de 2024). UpToDate®.

387. Al-Safi SA. Does Smoking Affect Blood Pressure and Heart Rate? *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2005;4(4):286-289. doi:10.1016/j.ejcnurse.2005.03.004
388. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association Between Smoking and Blood Pressure. *Hypertension*. 2001;37(2):187-193. doi:10.1161/01.HYP.37.2.187
389. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of Smoking and Smoking Cessation on Arterial Stiffness and Aortic Wave Reflection in Hypertension. *Hypertension*. 2007;49(5):981-985. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087338
390. Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: Diabetes, hyperlipidemia, and obesity. *Liver Transplantation*. 2001;7(11):S13-S21. doi:10.1053/jlts.2001.29167
391. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report—2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016;35(10):1158-1169. doi:10.1016/j.healun.2016.08.017
392. Silverborn M, Jeppsson A, Mårtensson G, Nilsson F. New-Onset Cardiovascular Risk Factors in Lung Transplant Recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2005;24(10):1536-1543. doi:10.1016/j.healun.2005.01.004
393. Nash EF, Stephenson A, Helm EJ, et al. Impact of lung transplantation on serum lipids in adults with cystic fibrosis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2011;30(2):188-193. doi:10.1016/j.healun.2010.08.024
394. Rosada A, Kassner U, Weidemann F, et al. Hyperlipidemias in elderly patients: results from the Berlin Aging Study II (BASEII), a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):92. doi:10.1186/s12944-020-01277-9

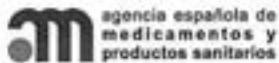
395. Downer B, Estus S, Katsumata Y, Fardo D. Longitudinal Trajectories of Cholesterol from Midlife through Late Life according to Apolipoprotein E Allele Status. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(10):10663-10693. doi:10.3390/ijerph111010663
396. Junghare MY, Ibrahim HN. Chronic Kidney Disease and Liver Disease. In: *Chronic Renal Disease.* Elsevier; 2015:544-559. doi:10.1016/B978-0-12-411602-3.00045-7
397. Betrosian AP. Acute renal dysfunction in liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2007;13(42):5552. doi:10.3748/wjg.v13.i42.5552
398. Moreau R. Acute renal failure in patients with cirrhosis: Perspectives in the age of MELD. *Hepatology.* 2003;37(2):233-243. doi:10.1053/jhep.2003.50084
399. Thölking G, Schütte-Nütgen K, Schmitz J, et al. A Low Tacrolimus Concentration/Dose Ratio Increases the Risk for the Development of Acute Calcineurin Inhibitor-Induced Nephrotoxicity. *J Clin Med.* 2019;8(10). doi:10.3390/jcm8101586
400. Zamora MR. Cytomegalovirus and Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2004;4(8):1219-1226. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00505.x
401. Ljungman P, Chemaly RF, Khawaya F, et al. Consensus Definitions of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Transplant Patients Including Resistant and Refractory CMV for Use in Clinical Trials: 2024 Update From the Transplant Associated Virus Infections Forum. *Clinical Infectious Diseases.* 2024;79(3):787-794. doi:10.1093/cid/ciae321
402. Eid A, Arthurs S, Deziel P, Wilhelm M, Razonable R. Clinical Predictors of Relapse after Treatment of Primary Gastrointestinal Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation.* 2010;10(1):157-161. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02861.x

403. Morais MC, Soares ME, Costa G, et al. Impact of tacrolimus intra-patient variability in adverse outcomes after organ transplantation. *World J Transplant.* 2023;13(5):254-263. doi:10.5500/wjt.v13.i5.254
404. Sekowski V, Jackson K, Halloran K, et al. Corrigendum to "Pre-transplant malignancy is associated with increased risk of de novo malignancy post-lung transplantation". *Respir Med.* 2022;200:106914. doi:10.1016/j.rmed.2022.106914
405. Shtraichman O, Ahya VN. Malignancy after lung transplantation. *Ann Transl Med.* 2020;8(6):416-416. doi:10.21037/atm.2020.02.126
406. Génèbès C, Bouchet L, Kamar N, et al. Characteristics of Thoracic Malignancies That Occur After Solid-Organ Transplantation. *Journal of Thoracic Oncology.* 2010;5(11):1789-1795. doi:10.1097/JTO.0b013e3181f19226
407. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, et al. Spectrum of Cancer Risk Among US Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA.* 2011;306(17):1891. doi:10.1001/jama.2011.1592
408. Minai OA, Shah S, Mazzone P, et al. Bronchogenic Carcinoma after Lung Transplantation: Characteristics and Outcomes. *Journal of Thoracic Oncology.* 2008;3(12):1404-1409. doi:10.1097/JTO.0b013e31818e1259
409. Olland AB, Falcoz PE, Santelmo N, Kessler R, Massard G. Primary Lung Cancer in Lung Transplant Recipients. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(1):362-371. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.04.014
410. Dickson RP, Davis RD, Rea JB, Palmer SM. High Frequency of Bronchogenic Carcinoma After Single-lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2006;25(11):1297-1301. doi:10.1016/j.healun.2006.09.009

411. Ritchie AJ, Mussa S, Sivasothy P, Stewart S. Single-lung Transplant Complicated by Unexpected Explant Carcinoma: A Management Dilemma. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2007;26(11):1206-1208. doi:10.1016/j.healun.2007.07.017
412. Razia D, Arjuna A, Trahan A, et al. Incidentally Detected Malignancies in Lung Explants. *Progress in Transplantation*. 2022;32(4):332-339. doi:10.1177/15269248221122876
413. Rana A, Godfrey EL. Outcomes in Solid-Organ Transplantation: Success and Stagnation. *Tex Heart Inst J*. 2019;46(1):75-76. doi:10.14503/THIJ-18-6749
414. Valapour M, Lehr CJ, Schladt DP, et al. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Lung. *American Journal of Transplantation*. 2024;24(2):S394-S456. doi:10.1016/j.ajt.2024.01.017
415. Miggins JJ, Reul Jr RM, Barrett S, et al. Twenty-year survival following lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2023;15(6):2997-3012. doi:10.21037/jtd-22-1414
416. Fietta A, Meloni F. Lung Transplantation: The Role of Azithromycin in the Management of Patients with Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Curr Med Chem*. 2008;15(7):716-723. doi:10.2174/092986708783885228
417. Vos R, Vanaudenaerde B, Verleden S, et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *European Respiratory Journal*. 2011;37(1):164-172. doi:10.1183/09031936.00068310
418. Mora Cuesta VM, Iturbe Fernández D, Tello Mena S, Cifrián Martínez JM. Protocolo de profilaxis infecciosa en pacientes con trasplante pulmonar. Versión 2 (junio/2021). Servicio Neumología - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Published online 2021.

CERTIFICADOS RELACIONADOS CON EL TRABAJO DE TESIS DOCTORAL

Notificación de resolución de clasificación de estudio clínico o epidemiológico por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

Dª RITA NOGUEIRAS ÁLVAREZ
HOSPITAL UNIV. MARQUÉS DE VALDECILLA
Sº FARMACOLOGÍA CLÍNICA
PABELLÓN 15. 2º PLANTA
39008 – SANTANDER. CANTABRIA

Fecha: 16/07/2020

REFERENCIA: ESTUDIO IDI-ICN-2020-01

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "**ESTUDIO OBSERVACIONAL PARA EVALUAR EL EFECTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y DE LA VARIABILIDAD INTRAPACIENTE EN LOS NIVELES DE INMUNOSUPRESIÓN EN SANGRE SOBRE LA EVOLUCIÓN DE PACIENTES TRASPLANTADOS PULMONARES.**", con código IDI-ICN-2020-01

MINISTERIO
DE SANIDAD CONSEJO
DE FARMACÉUTICA SOCIAL

S 202001700000958

20/07/2020 11:49:15

El acuse de este registro se ha almacenado en el
SCBS (<https://sede.mscbs.gob.es>)
SV: YEPY6-WLU4B-ZTRZ7-A7JNL



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 16/07/2020

Localizador: T E X S 4 E S 3 1 A





MINISTERIO
DE SANIDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE
ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a RITA NOGUEIRAS ÁLVAREZ

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha 6 de julio de 2020, por D^a RITA NOGUEIRAS ÁLVAREZ, para la clasificación del estudio titulado "ESTUDIO OBSERVACIONAL PARA EVALUAR EL EFECTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y DE LA VARIABILIDAD INTRAPACIENTE EN LOS NIVELES DE INMUNOSUPRESIÓN EN SANGRE SOBRE LA EVOLUCIÓN DE PACIENTES TRASPLANTADOS PULMONARES.", con código IDI-ICN-2020-01 y cuyo promotor es IDIVAL, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ RESUELVE clasificar el estudio citado anteriormente como "*Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo*" (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾.



Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquél en que tenga lugar la notificación de la presente resolución.³⁾

Madrid, a 16 de julio de 2020
JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO


am agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Fdo. Cesar Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.



Dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) de Cantabria



T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, Secretaria del COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE CANTABRIA

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Promotor del estudio:

TÍTULO: ESTUDIO OBSERVACIONAL PARA EVALUAR EL EFECTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y DE LA VARIABILIDAD INTRAPACIENTE EN LOS NIVELES DE INMUNOSUPRESIÓN EN SANGRE SOBRE LA EVOLUCIÓN DE PACIENTES TRASPLANTADOS PULMONARES

VERSIÓN: Protocolo v 1.0 del 1 de julio de 2020

CÓDIGO DE PROTOCOLO: IDI-ICN-2020-01

TIPO DE ESTUDIO: Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (EPA-OD)

PROMOTOR: FUNDACIÓN INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN MARQUÉS DE VALDECILLA (IDIVAL)

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm, emite un informe **FAVORABLE**, para que dicho estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigadoras principales las Dras. **MARÍA DEL MAR GARCÍA SÁIZ** y **RITA NOGUEIRAS ÁLVAREZ**.

Que el Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, y su composición actual es la siguiente:

Composición del CEIm

Presidente:

- FERNANDO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ (M. Alergólogo)

Vicepresidenta:

- LEONOR LATASA MICHEO (Farmacéutica de Hospital)

Secretaria:

- CONCEPCIÓN SOLANAS GUERRERO (M. Medicina Preventiva y Salud Pública)

Vocales:

- ANTONIO CUADRADO LAVÍN (M. Digestivo)
- ELISABETH E. ARROJO ÁLVAREZ (M. Oncología radioterápica)
- ANA M. LOBATO GARCÍA (M. Admisión y Documentación Clínica)
- MARÍA JOSE MARÍN VIDALLED (Coordinadora Blobanco Valdecilla)
- MARIO GONZÁLEZ RUIZ (Farmacólogo Clínico)
- ALEXANDRA GUARDÓN ROMERO (Enfermera)
- PEDRO CLAUDIO ÁLVAREZ CAREAGA (M. Jurídico)
- NOELIA VEGA GIL (M. Farmacólogo Clínica)
- BLANCA RUIZ PÉREZ (M. Lego)
- AGUSTÍN OTERINO DURÁN (M. Neuólogo)
- MARCOS GÓMEZ RUIZ (M. Cirujano)

Como queda reflejado en el Acta: **22/2020 de 28 de agosto de 2020.**

Lo que firmo en Santander, a **07 de septiembre de 2020.**

SOLANAS GUERRERO
TOMASA CONCEPCIÓN
- 16788024W

Firmado digitalmente por
SOLANAS GUERRERO TOMASA
CONCEPCIÓN - 16788024W
Fecha: 2020-09-07 09:19:17
+0200

T. CONCEPCIÓN SOLANAS GUERRERO
Secretaria del CEIm

Certificación de Formación Transversal del programa de Doctorado en Medicina y Ciencias de la Salud de la Escuela de Doctorado de la Universidad de Cantabria (EDUC)



CERTIFICADO:
1/2023

CERTIFICACIÓN DE FORMACIÓN TRANSVERSAL

MARÍA DEL MAR MARCOS SÁNCHEZ, DIRECTORA DE LA ESCUELA DE DOCTORADO DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA (EDUC) / HEAD OF UNIVERSITY OF CANTABRIA DOCTORAL SCHOOL (EDUC)

CERTIFICA: Que según consta en el expediente de Doña RITA NOGUEIRAS ÁLVAREZ con DNI nº 76733480Y, del Programa de Doctorado en Medicina y Ciencias de la Salud, de 80,00 horas requeridas ha cursado en la EDUC un total de 177,00 horas de Formación Transversal correspondiendo a:

- Nivel Básico(B): 130,50
- Nivel Avanzado(A): 46,50

That, Ms. RITA NOGUEIRAS ÁLVAREZ with DNI nº 76733480Y, Doctorate in medicine and health sciences, of 80,00 hours required has taken 177,00 hours of Transversal Courses at the EDUC.

- Basic level(B): 130,50
- Advanced level(A): 46,50

BLOQUE/MODULE I			
DENOMINACION/COURSE	NIVEL/LEVEL	COMPETENCIA/COMPETENCE*	HORAS/HOURS
El marco general del Doctorado. El método en la ciencia.	B		7,00
El futuro profesional de los doctorandos.	A		3,00
TOTAL			10,00

BLOQUE/MODULE II			
DENOMINACION/COURSE	NIVEL/LEVEL	COMPETENCIA/COMPETENCE*	HORAS/HOURS
La ética en la investigación científica.	B	I	3,00
Ánalisis cuantitativo de datos	B	II	20,00
What to do when research goes wrong	B	II	1,00
Elaboración de trabajos académicos: recursos, herramientas y buenas prácticas	B	II	20,00
Álisis estadístico con PSPP	B	II	15,00
How to work from home	B	II	1,00
Elaboración de trabajos académicos: recursos, herramientas y buenas prácticas	B	II	10,00
Álisis de datos estadísticos con PSPP (software libre)	B	II	10,00
Técnicas de redacción y expresión del discurso científico en español.	B	III	20,00

How to write papers for publication in high impact journals	B	III	1,00
Peer review: how to do it and survive it to get your paper published	B	III	1,00
Presentaciones eficaces (En línea)	B	IV	15,00
Effective public speaking	B	IV	1,00
La ciencia en abierto - Online	B	V	4,00
Seminario web itinerante sobre los servicios y las iniciativas de la OMPI	B	V	1,50
Iniciación a los proyectos europeos	A	I	3,00
Grant proposal writing	A	I	1,00
Writing an effective grant application	A	I	1,00
La colaboración Universidad-Empresa	A	II	3,00
Gestión de proyectos con metodologías ágiles y enfoques lean	A	II	10,00
Performing well in an academic interview	A	II	1,00
S4DAC. European Science Diplomacy Online Course	A	II	10,00
Generación y asociación de ideas y conceptos para la búsqueda de soluciones	A	III	6,00
The science of creativity	A	III	8,50
TOTAL			167,00

Y para que conste, a petición del interesado, y surta los efectos pertinentes, expido la presente certificación, en Santander a 9 de enero de 2023 / I hereby issue this certificate in Santander on 9 January 2023.



*Competencias/Competences: Básicas/Base: 1. La ciencia y la ética en la investigación científica (1. Science and ethics in scientific research); 2. Los instrumentos de apoyo en la preparación de tesis y artículos científicos (2. Supporting tools when doing your PhD dissertation and scientific papers); 3. La preparación, redacción y presentación de publicaciones científicas (3. Preparing, writing and presenting scientific results); 4. La comunicación, la divulgación y la docencia de la ciencia (4. Communicating, divulging and teaching science); 5. La transferencia del conocimiento: propiedad intelectual y propiedad industrial (knowledge transfer: intellectual property and industrial property).

Avanzadas/Advanced: 1. La financiación de la investigación y los proyectos de investigación (Research funding and research projects); 2. La colaboración Universidad/Empresas/Administraciones (Collaboration University/Companies/public administrations); 3. El pensamiento creativo (Creative thinking);

Escuela de Doctorado - Universidad de Cantabria - Edificio Interfacultativo, zona norte, planta baja - 39005 Santander.
+34 942202097 - escueladocorando@unican.es

Página 2 de 2

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA RELACIONADA CON LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Comunicaciones aceptadas en congresos científicos nacionales e internacionales

XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), 22 – 24 de marzo de 2022 (formato *online*)



CERTIFICADO DE COMUNICACIONES

Se certifica que:

Rita Nogueiras Álvarez, Víctor Manuel Mora Cuesta, María Ángeles De Cos Cossío, José Manuel Cifrián Martínez, David Iturbe Fernández, Sandra Tello Mena, María Del Mar García Saiz

han presentado la comunicación en forma de Póster titulada

Calcineurin Inhibitors And The Adverse Consequences Of Their Use: A Descriptive Study In Lung Transplant Recipients

en el XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacología Clínica,
celebrado en formato virtual del 22 al 24 de marzo de 2022.

Dra. Antonia Agustí Estasany
Presidenta de la SEFC

Dra. Rosa M. Antón-Juan Arribé
Presidenta del Comité Organizador

7º Congreso de la Sociedad Española de Trasplante (SET), 13 – 15 de mayo de 2022,
Málaga



CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN

Por la presente certificamos que:

Rita Nogueiras Álvarez, Víctor Manuel Mora Cuesta, José Manuel Cifrián Martínez, María Ángeles de Cos Cossío, David Iturbe Fernández, Sandra Tello Mena, María del Mar García Sáiz, , ,

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTE

Han presentado la Comunicación Oral titulada:

Estudio de la variabilidad intrapaciente de tacrolimus sobre el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular y deterioro de función renal en una muestra de receptores de trasplante pulmonar

en el **7º CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTE**, celebrado en Málaga, los días 13-15 de mayo de 2022

15/5/2022


Dr. Domingo Hernández Marrero
Presidente de la SET2022

15/5/2022



Sociedad Española de Trasplante. Paseo de Perla nº2 -3PC / Edificio Simón / 39008 Santander
Tel. 902116513 / E-mail: info@trasplante.org - http://www.congresoset2022.com



CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN

Por la presente certificamos que:

Rita Nogueiras Álvarez, Víctor Manuel Mora Cuesta, José Manuel Cifrián Martínez, María Ángeles de Cos Cossío, David Iturbe Fernández, Sandra Tello Mena, María del Mar García Sáiz, , ,

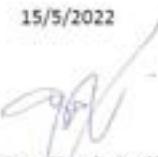
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTE

Han presentado la Comunicación Póster titulada:

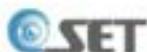
Influencia de la variabilidad en los niveles de inmunosupresión con tacrolimus sobre el desarrollo de disfunción crónica del injerto en receptores de trasplante pulmonar

en el **7º CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTE**, celebrado en Málaga, los días 13-15 de mayo de 2022

15/5/2022


Dr. Domingo Hernández Marrero
Presidente de la SET2022

75 P40



Sociedad Española de Trasplante: Paseo de Perla nº2 -3PC / Edificio Simeón / 39006 Santander
Tel. 902116513 / E-mail: info@settrasplante.org <http://www.congresoset2022.com>



of potential associated health risks.

Methods: The Bristol Online Survey was distributed on the Bluelight drug forum, social media pages and via University emails during 1 July and 17 November 2018. For the data analysis, the SPSS software was used (IBM SPSS version 26).

Results: 207 UK responses were received from which 76 (36.7%) were users. The main motivations for natural NPSs use were "to experience something new and different" (70.1%) and "to fight depression/anxiety symptoms" (53.2%); 90% of users reported satisfaction after the use of natural NPSs. The most preferred natural NPS was magic mushrooms (psilocybin, 92%) often combined with cannabis (69%); with the most favorable place for taking them being outdoors in nature (67%). More than half of the users (56.6%) have stopped using natural NPSs in the past; one out of two users stated that they could not function normally throughout the day whilst taking natural NPSs. The majority (67.5%) believed that there is no risk or just a low risk by consuming their favourite natural NPSs when only 19% stated that there is medium or high risk. Gender, age, employment, smoking frequency and religion significantly affected ($P<0.001$) natural NPSs use. Male respondents, middle-aged, habitual smokers, atheists and agnostics but also frequent alcohol consumers represented the majority of natural NPSs users as well as the employed, the unable to work (due to disability/accident) and retired groups.

Conclusion: UK users' low perception of natural NPSs safety profile and intoxication risks indicates a need for enhanced prevention interventions through education and drug policy updates.

Therapeutic drug monitoring

6

Impact of tacrolimus intra-patient variability on the development of drug-related toxicities in a group of lung transplant recipients

Nogueira-Álvarez R¹, Mora Cuesta V², de Cos Cossío M³, Cifrián Martínez J¹, Iturbe Fernández D², Tello Mena S², García Sáiz M³

¹Clinical Pharmacologist, Spain

²Pneumology Service, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

³Clinical Pharmacology Service, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

Introduction: In recent years, tacrolimus intra-patient variability (IPV) has shown to be an useful biomarker for the study of the evolution of different types of transplantation (Tx).

Objectives: To analyze whether a high tacrolimus IPV (Tac-IPV) is associated with an increased risk of developing cardiovascular risk factors and/or impaired renal function in lung transplant recipients (LTR).

Methods: A retrospective review (between 01/01/2015 and 09/12/2018) of 142 LTR on tacrolimus as maintenance immunosuppression treatment was performed. Those with no previous history of arterial hypertension (HTN), diabetes mellitus (DM), hypercholesterolemia, hyperuricemia in their pre-transplant medical history were included as cases.

Recording of tacrolimus blood levels started from the third month post-transplantation (to avoid variability due to clinical changes and medication modifications during early post-Tx) and only patients with at least 3 tacrolimus trough (C₀) determinations were included. To allow comparisons between patients, the recorded levels were set to coincide with routine post-Tx follow-up.

As a Tac-IPV measure, the coefficient of variation of the level/dose ratios corresponding to each point was obtained.

Blood concentrations of tacrolimus were determined in the Clinical Pharmacology laboratory of the centre by chemiluminescent microparticle immunoassay on an Abbott Diagnostics® ARCHITEC i-1000 platform.

Results: Of the total number of patients reviewed: 39 developed HTN, 39 DM, 72 hypercholesterolemia, 25 hyperuricemia and 109 impaired renal function.

After classifying recipients according to their Tac-IPV, no statistically significant differences were found for the development of HTN [OR=0.932; 95% CI: 0.446-1.947], DM [OR=0.701; 95% CI: 0.334-1.472], hypercholesterolemia [OR=1.139; 95% CI: 0.580-2.162], hyperuricemia [OR=1.634; 95% CI: 0.679-3.933] or impaired renal function [OR=1.488; 95% CI: 0.678-3.265].

Time to onset of each of these events was calculated, with the shortest time being the development of hypercholesterolemia, with a median of 49 days [interquartile range: 20.5-305.25].

Conclusion: In this review of 142 LTR, no statistically significant differences were observed in terms of high Tac-IPV and increased development of cardiovascular risk factors and renal impairment.

7

Variability of immunosuppression blood levels and its influence on allograft evolution in lung transplant recipients

Nogueira-Álvarez R¹, Mora Cuesta V², de Cos Cossío M³, Cifrián Martínez J¹, Iturbe Fernández D², Tello Mena S², García Sáiz M³

¹Clinical Pharmacologist, Spain

²Pneumology Service, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

³Clinical Pharmacology Service, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

Introduction: High tacrolimus intra-patient variability (IPV) has recently become recognized as a biomarker to identify transplant recipients at risk for poor outcomes such as acute rejection and graft loss.

Objective: To evaluate the potential association between development of chronic lung allograft dysfunction (CLAD) and high tacrolimus IPV (Tac-IPV) following lung transplantation (LTx).

Patients and Methods: We performed a retrospective review (between 01/01/2015 and 09/12/2018) of 142 lung transplant recipients (LTR) on tacrolimus treatment, including tacrolimus trough (C₀) blood levels from the third month post-transplant (to avoid variability due to clinical changes and medication modifications during early post-Tx). To allow comparisons between patients, the recorded levels were set to coincide with routine post-LTx follow-up. Only patients with at least 3 tacrolimus trough (C₀) determinations were included.

As measure of Tac-IPV, both the coefficient of variation (measured in %) and the standard deviation were calculated. Since not all patients receive a constant dose of tacrolimus, the C₀ levels obtained were corrected for their daily dose (i.e., level/dose index).

Blood concentrations of tacrolimus were measured by chemiluminescent microparticle immunoassay on an Abbott Diagnostics® ARCHITEC i-1000 platform in the Clinical Pharmacology laboratory.

Results: We found 20 LTR (14.1%) who developed CLAD. Mean time from transplant to CLAD onset was 951.1 ± 467.56 days.

After classifying recipients according to their Tac-IPV, no statistically significant results were obtained both when using the coefficient of variation ($P=0.790$) and standard deviation ($P=0.208$) as a measure of Tac-IPV.

Conclusion: Different studies in solid organ transplantation have demonstrated that high Tac-IPV can predict poor outcomes in transplant recipients. In our LTR retrospective review, no statistically significant differences were observed in terms of high Tac-IPV and CLAD; nevertheless, this could be due to the quite short follow-up time available for each patient, which makes it difficult to assess the occurrence of chronic graft rejection in this type of solid organ transplantation.

17

Investigation of the Effect of Epalrestat and Sitagliptin on Alleviation of the Pain in Neuropathic Pain Model in Rats

Hasanvand A¹

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

Background and Objectives: Neuropathic pains are one of the most important consequences of the damage to the nervous system that plays an important role in the social and personal life. This type of pain can appear in different forms such as hyperesthesia and Allodynia. It is also shown that microglia play a significant role in increasing the neuropathic pain. In the present study, the alleviative role of Epalrestat and Sitagliptin is investigated on the Chronic Constriction Injury (CCI) Model of Neuropathic Pain in rats by examining the level of inflammatory cytokines and anti-oxidative factors.

Methodology: To conduct this study, 50 male rats were used. The animals were randomly divided into five groups: the first group: control group, the second group: CCI, the third group: CCI + Epalrestat at the dose 100 mg/kg, the fourth group: CCI + Sitagliptin at the dose 10 mg/kg, and the fifth group: CCI + Epalrestat at the dose 100 mg/kg + Sitagliptin at the dose 10 mg/kg. The behavioral tests (e.g. Radiant Heat Plaster Test, Acetone Test and Von Favy Test) in animals were applied 4, 7 and 14 days after the surgery and were compared to the CSF samples prepared on the 14th day and the inflammatory and oxidative factors.

Findings: CCI-induced pain increased the level of inflammatory cytokines and oxidative stress and ultimately severe pain by reducing the pain threshold. Nonetheless, it was shown that Epalrestat and Sitagliptin can be used separately and simultaneously as effective and safe drugs to treat neuropathic pain, which increase the pain threshold by inhibiting the power of inflammatory cytokines and oxidative stress.

Conclusion: Research results showed that using Epalrestat and Sitagliptin can alleviate and reduce neuropathic pain in this experimental model and play an important role in inhibiting the increase of pain by balancing the level of inflammatory and oxidative factors.

18

Progesterone Receptor plays a protective role in Diabetic neuropathy through anti-oxidative and anti-inflammatory effects

Hasanvand A¹

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran, Khorramabad, Iran

Introduction: Diabetic neuropathy (DN) is a debilitating outcome of diabetes, which affects many patients. Development of demyelinated neurons is the main cause of diabetic neuropathy. It has been demonstrated that progesterone can prevent neurons from damage. Therefore, the aim of this experiment was evaluate the neuroprotective effect of progesterone receptor against diabetic neuropathy.

Methods: Forty male Sprague-Dawley rats were divided into 4 groups, including control group, diabetic control group, diabetic control group + Progesterone (30 mg/kg,), diabetic control group + combination of Progesterone (30 mg/kg,) and RU486 (10 mg/kg,). Diabetes was induced in rats using streptozotocin (55 mg/kg,). After the induction of diabetes, blood glucose level, body weight, behavioral tests, electrophysiological tests, oxidative as well as inflammatory factors, and histological parameters were measured.

Results: Progesterone treatment did not significantly modify the amount of blood glucose level. The sensitivity level to hot plate remarkably was decreased on the 14th, 21st and 28th days. Significant changes also were observed in the results of tail flick test. In addition, the results showed that the administration of progesterone could improve MNCV. Progesterone could also significantly attenuate the serum level of oxidative stress and inflammatory factors. Inflammation and edema diminished around sciatic nerve in progesterone treated groups. RU486 reversed the beneficial effect of Progesterone.

Conclusion: Progesterone can be considered as a protective agent in the reduction of DN due to its capacity to reduce inflammation and nerve damage. In addition, RU486, progesterone receptor blocker, inhibits the beneficial effects of progesterone in DN, resulting in progesterone receptors play a crucial role in the neuroprotective influence of progesterone.

35

Comparison of MwPharm 3.30 (DOS) and MwPharm++ (Windows) Versions of Pharmacokinetic Software for PK/PD Monitoring of Vancomycin in continuous Administration

Hricova M¹, Karlovska B^{3,2}, Vavreckova E¹, Kacirova I^{1,2},Brozmanova H^{1,2}, Grundmann M²

¹Dept. Clin. Pharmacol., Faculty Of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

²Dept. Clin. Pharmacol., Inst. Lab. Medicine, Ostrava University Hospital, Ostrava, Czech Republic

Introduction: For a long time, the MwPharm software suite (MEDWARE, Prague, Czech Republic / Groningen, Netherlands) has been used for PK/PD modelling in therapeutic drug monitoring (TDM).

Objective: The aim of this study was to find the best model in the newer Windows version of MwPharm++ 1.3.5.558 (WIN) for continuous administration of vancomycin.

Methods: Twenty adult patients with mean age 66±12 years, body weight 85±16 kg, and median dose 1.625 g/24h were repeatedly examined for vancomycin. Concentrations predicted by "#vancomycin_adult_k_C2" (WIN1), "#vancomycin_adult_C2" (WIN2), "vancomycin_adult_C2" (WIN3), "vancomycin_C1" (WIN4) WIN models and "vancomycin (constant)_k_val" (DOS1) and "vancomycin_adult" (DOS2) DOS models were compared with the measured value and with DOS1 model. Statistics: Percentage prediction error (%PE) calculated as (predicted-measured)/measured or WIN-DOS1/DOS1, RMSE, Bland-Altman bias, Pearson's coefficient of rank correlation (R), Student's t-test. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism version 5.00 for Windows.

Results: %PE value varied between -7.4% and -3.2%, with the exception of WIN4, the only one-compartment model, where it was -20.8%. Best outcomes were achieved with WIN3 model. WIN1 produced the lowest %PE, RMSE and Bland-Altman bias among the WIN models, but its correlation (Pearson's R) was less tight (Table 1). RMSE was the same in WIN3 while %PE and Bland-Altman bias were similar, with slightly

Publicaciones en revistas

Nogueiras-Álvarez R, Mora-Cuesta VM, Cifrián-Martínez JM, de Cos-Cossío MÁ, García-Sáiz MDM. **Calcineurin inhibitors' impact on cardiovascular and renal function, a descriptive study in lung transplant recipients from the North of Spain.** *Sci Rep.* 2022;12(1):21207. Published 2022 Dec 8. doi:10.1038/s41598-022-25445-2

www.nature.com/scientificreports/

scientific reports

 Check for updates

OPEN Calcineurin inhibitors' impact on cardiovascular and renal function, a descriptive study in lung transplant recipients from the North of Spain

Rita Nogueiras-Álvarez , Víctor Manuel Mora-Cuesta , José Manuel Cifrián-Martínez , María Ángeles de Cos-Cossío  & María del Mar García-Sáiz 

Patients undergoing lung transplantation (LTx) need administration of immunosuppressive therapy following the procedure to prevent graft rejection. However, these drugs are not exempt from potential risks. The development of cardiovascular risk factors and impaired renal function in the post-transplantation period are conditions that may be favoured by the use of calcineurin inhibitor (CNI) drugs which could have repercussions on the quality of life and the post-transplantation evolution. To evaluate the cardiovascular and renal toxicity following the administration of CNI as maintenance immunosuppression in lung transplant recipients (LTRs) we reviewed a total number of 165 patients undergoing LTx between 01/01/2015 and 08/12/2018. They were divided into two groups according to the CNI drug administered: cyclosporine (CsA-group) with 11 patients or tacrolimus (Tac-group), with 154 patients. We evaluated the de novo occurrence of arterial hypertension (HTN), diabetes mellitus (DM), hyperlipidemia and impaired renal function after initiation of CNI administration. In addition to that, the time until each of these events was assessed. A higher rate for developing HTN ($p < 0.001$) and impaired renal function ($p = 0.047$) was observed within the CsA-group. The new onset of hyperlipidemia was similar between both CNI groups and de novo appearance of DM was only documented in those LTRs receiving tacrolimus. In this LTRs retrospective study, it was observed that having ≥ 4 tacrolimus trough levels above the upper limit of the proposed interval for each specific post-LTx period was associated with an increased risk for developing renal impairment. No other statistically significant association was found between supratherapeutic CNIs blood levels and the evaluated toxicities.

Abbreviations

HTN	Arterial hypertension
C0	Trough concentration. Blood level determination immediately before the next dose of a drug
C2	Blood level 2 h post-dose of cyclosporine
CI	Confidence interval
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNI	Calcineurin inhibitor
CsA-group	Patients undergoing immunosuppressive treatment with cyclosporine as maintenance therapy
DM	Diabetes mellitus
ISHLT	The International Society for Heart and Lung Transplantation
LTx	Lung transplant recipients
LTx	Lung transplantation

¹MD, Clinical pharmacologist. PhD candidate, Cantabria University, Santander, Spain. ²Pneumology Service, Lung Transplant Unit, Marqués de Valdecilla University Hospital, 39008 Santander, Spain. ³Clinical Pharmacology Service, Marqués de Valdecilla University Hospital, 39008 Santander, Spain. ⁴email: rita.nogueicas@alumnos.unican.es

mTOR inhibitors	Mammalian target of rapamycin inhibitors
NODAT	New onset diabetes mellitus after transplant
OR	Odds ratio
RCTs	Randomized controlled trials
SOT	Solid organ transplantation
Tac-group	Patients undergoing immunosuppressive treatment with tacrolimus as maintenance therapy

Patients with end-stage lung disease who undergo lung transplantation (LTx) are expected to improve their life expectancy and quality of life¹ after the procedure.

According to the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Registry, in recent years the most used immunosuppressive regimen in lung transplant recipients (LTx) includes prednisone, mycophenolate mofetil (or mycophenolic acid) and tacrolimus. Although cyclosporine is still used in certain recipients, there has been a progressive decline in its administration compared to tacrolimus in recent times² because tacrolimus has demonstrated increased lung graft and recipient survival³.

It is necessary to be aware of the toxicities that may result from the use of these drugs in the post-transplantation management of these patients in order to cope with them.

In the case of LTx, a number of specific assumptions must also be considered: this regimen must be maintained for life and the intensity of immunosuppressive therapy is usually stronger due to the higher risk of rejection compared to other types of solid organ transplantation (SOT)⁴.

Because of the above mentioned issues, LTx are exposed to a higher risk of toxicities from immunosuppressive therapy.

Toxicities related with the use of CNIs in LTx. Although the information of immunosuppression effects is usually mostly derived from results observed in other types of transplantation⁵, in LTx with long-term survival, particular attention should be focused on the cardiovascular toxicities such as arterial hypertension (HTN), hyperlipidemia and diabetes mellitus (DM), and also to the development of impaired renal function. These comorbidities should be taken into account as they relate with increased morbidity and decreased survival after transplantation⁶.

Despite its importance, the incidence of these comorbidities is no longer reported in the annual reports published by ISHLT in the area of LTx. In fact, the 2016 annual report⁷ was the last one where information on the development of post-LTx HTN, renal dysfunction, hyperlipidemia and DM was collected. The 2017, 2018 and 2019 annual reports only contained data on renal dysfunction and DM, but there is no longer any reference to the development of those comorbidities in the following annual reports.

CNI-related cardiovascular toxicity. The risk of developing HTN, hyperlipidemia and/or DM increases in post-transplant recipients in direct association with the use of immunosuppressive drugs⁸.

When evaluating the percentage of deaths due to cardiovascular causes in LTx after the first month post-transplantation, the percentage is estimated to be around 5–6%⁹.

However, it should be noted that this low percentage may be related to the smaller incidence of cardiovascular events in LTx in relation to their lower survival rate when compared to other SOT. In this regard, assessing overall survival after transplantation, the ISHLT reports that for adults who had undergone primary LTx in recent years (data obtained between 2010–June 2017), the median survival is 6.7 years⁷, while the median survival time among kidney recipients has been reported to be 12.4 years; 11.1 years in the case of adult cadaveric liver transplantation and 9.4 years for adult heart transplantation¹⁰.

Arterial hypertension. CNIs are known to raise blood pressure through different mechanisms: vasoconstriction of the afferent renal arteriole (increasing sodium and water reabsorption at the level of the renal tubule, that leads to volume expansion and increases blood pressure)¹¹, mechanism related to the sympathetic nervous system¹², alterations in regulation of intracellular calcium ions, excess production of vasoconstrictors and reduction in the production of vasodilatory prostaglandins¹³.

In addition to the risk associated with the use of CNI, in transplant recipients there are other immunosuppressive drugs that have also proven to increase blood pressure, such as corticosteroids (due to their mineralocorticoid effect and their contribution to increase vascular resistance and cardiac contractility)¹⁴ or mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors when combined with CNIs¹⁵.

Hyperlipidemia. The occurrence of hyperlipidemia is a common condition after transplantation. But it is important to bear in mind that in addition to CNIs, other drugs used in the post-transplantation immunosuppressive protocol may contribute to the development of hyperlipidemia, such as corticosteroids or mTOR inhibitors¹⁶.

It has been reported that the increase in total cholesterol concentration may be of particular significance in the earliest post-transplant stage, especially between 3 and 6 months after transplantation¹⁷, although significant increases may occur throughout the first-year post-transplantation.

The ISHLT registry reported *de novo* development of this comorbidity for the last time in 2016, where it was stated that up to 20–30% LTx developed hyperlipidemia beyond the first year post-LTx in most cases⁷. This percentage is lower than that documented in other types of SOT. As an example, for cardiac transplant recipients who survive the first year, hyperlipidemia has been reported to be 60% and this rate was 88% for those who survived beyond 5 years¹⁸.

Diabetes mellitus. The development of *de novo* DM in the post-transplant period is sometimes referred to by the term NODAT, which stands for new onset diabetes mellitus after transplant.

The mechanisms by which CNIs produce this alteration in glucose metabolism are multiple. It has been documented that these drugs produce an alteration in pancreatic beta cells that lead to a reduction in insulin secretion, and it has also been observed that there is evidence of an increased resistance to the effect of insulin in the rest of the body's cells¹⁰. In relation to impaired insulin secretion, this effect may in turn be related to another common side effect of CNIs themselves such as hypomagnesemia, which contributes to this impairment¹¹ by promoting increased calcium levels in pancreatic beta cells¹².

Although, as mentioned, CNIs are drugs that favor the development of DM, it is important to note that they are not the only ones to be considered when talking about transplant recipients. Corticosteroids, commonly used as part of post-transplant immunosuppressive maintenance treatment, are also known to favor the development of NODAT when used over a prolonged period of time¹³. Moreover, it should not be forgotten that the use of methylprednisolone boluses is a common practice in the treatment of acute rejection episodes, which significantly increases the dose of corticosteroid exposure in recipients who suffer rejection¹⁴.

CNIs-related nephrotoxicity. Although there are other causes in the early post-transplant period that may lead to the development of renal function impairment that should not be overlooked (such as hemodynamic instability, inflammation and the administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs as painkillers), it is important to consider renal impairment caused by CNIs as well.

CNIs nephrotoxicity is related to vasoconstriction of afferent and efferent arterioles¹⁵ and an inadequate vaso-dilatory response, particularly in the afferent arteriole¹⁶. When CNIs concentration in whole blood is elevated, this vasoconstriction is thought to be potentiated, leading to acute kidney damage¹⁷. In the specific field of LTx, supratherapeutic tacrolimus levels have been considered to be related to the development of renal failure^{18,19}. However, it should not be forgotten that nephrotoxicity can occur even with immunosuppressant blood levels within the therapeutic range, when there is a high plasma fraction of CNI that is not bound to proteins^{20,21}.

The magnitude of this issue is noteworthy, and it is widely recognized that chronic kidney disease among non-renal SOTs often requires renal replacement techniques such as dialysis or even kidney transplantation²². When reviewing prevalence of chronic kidney disease among LTRs, values range from 15 to 20% after 5 years and kidney transplantation has also been pointed a reasonable option²³.

CNIs blood levels and post-transplant evolution. In the post-transplantation period, CNIs therapeutic drug monitoring is essential to assess recipients' level of immunosuppression.

There are reference intervals to be followed depending on the type of transplant and the post-transplant stage of the recipient.

It is important to attempt that the immunosuppression blood level is the appropriate for each post-transplantation stage, avoiding both levels that are below the reference interval (which are related to risk of rejection) and levels that are above the reference interval (which are related to an increased risk of infections, malignancy or with the development of toxicities^{24,25}.

The optimal immunosuppression blood level is difficult to achieve following transplantation and this fact may partially explain the frequent failure of the immunosuppressive strategy after LTx (50–60% of the recipients develop acute rejection and up to 60% of LTRs who survive more than 5 years are affected by bronchiolitis obliterans syndrome)^{24,25}.

Objectives. The aim of this study was to evaluate different toxicities following the administration of CNI drugs as maintenance immunosuppression in LTx and to assess whether blood levels of immunosuppressants are related to the occurrence of these events.

Patients and methods

Study population. We examined recipients who received their lung allografts at the Marqués de Valdecilla University Hospital (HUMV) between 1 January 2013 and 8 December 2014.

We conducted a retrospective study using the electronic medical records of the recipients and the LTx database of the center as sources of information.

Inclusion criteria were as follows: (1) having had LTx; (2) being aged 18 years or above at the moment of LTx; (3) post-transplant immunosuppressive treatment regimen that included a CNI drug.

Patients presenting any of the following criteria were not selected for participation in this study: (1) patients who were not prescribed immunosuppressive treatment with CNIs; (2) patients who had previously expressed their refusal to participate in research studies.

As demographic variables, we included data on the gender of the recipients, their age at the time of transplantation and specific transplant-related data: type of LTx and underlying lung disease.

We evaluated the *de novo* occurrence of HTN, hyperlipidemia, DM and impaired renal function after initiation of immunosuppressive therapy with CNIs. In addition, we assessed the time until each of these events.

Immunosuppression protocol for LTx and CNIs blood level determination in our center. In our center, the standard immunosuppression protocol consists of a triple immunosuppressive therapy that includes a CNI (preferably tacrolimus), mycophenolate mofetil or mycophenolic acid and corticosteroids. In April 2016 basiliximab induction started to be used routinely. Before that date, it was just employed in selected cases, such as elderly patients or in cases of renal dysfunction or severe pulmonary hypertension.

The blood level determinations of CNI in our center are routinely performed in the Clinical Pharmacology laboratory by chemiluminescent microparticle immunoassay in an ARCHITECT i-1000® platform (Abbott Diagnostics).

Definitions: de novo toxicities. In this study, we classified as LTRs with appearance of *de novo* HTN those patients who were prescribed an antihypertensive drug due to confirmation of sustained elevated arterial blood pressure levels.

Recipients were classified with *de novo* development of hyperlipidemia if they were prescribed a statin due to confirmation of elevated cholesterol levels, the upper limit of the reference range being set at 200 mg/dL in our center laboratory.

We defined *de novo* onset DM when elevated post-transplant blood glucose levels were documented and required some sort of corrective intervention (including pharmacological treatment with insulin or oral hypoglycemic agents).

The category of recipient with impaired renal function was given to those patients with a marked increase in serum creatinine and a significant decrease in glomerular filtration rate compared to their pre-transplant baseline (any decrease in renal function status in KDIGO classification present for > 3 months). The upper limit of the reference range for the serum creatinine value in the laboratory of our center is 1.18 mg/dL. The glomerular filtration rate is calculated using the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formula, where $\geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ is assumed to be normal.

The date of onset of these events was defined as the date on which the event was first recorded in the clinical history, either as a diagnosis or as first reference made to the administration of a specific treatment.

Relationship between CNI blood levels and the development of comorbidities. We evaluated CNI blood levels at specific timepoints on dates coinciding with routine post-LTx control examinations: 3rd month, 6th month, 9th month, 1st year, 18-months, 2nd year and 3rd year. Thus, the maximum number of analytical results available per patient was seven.

These are the points that were selected for this study although the follow-up of LTRs includes many more evaluation points, which are particularly frequent in the immediate post-transplantation period. In our center these evaluations are set every 2 weeks for the first 6 months; every month in the period from 6 to 12 months; once every 2 months between 12 and 24 months and once every 3 months beyond 24 months, as well as whenever there is a clinical deterioration.

For each blood level test, we assessed whether the result obtained was within or above the therapeutic range proposed for the specific post-LTx stage.

For this purpose, each specific result was assessed on a case-by-case basis, considering the CNI drug that the patient was receiving.

For tacrolimus it is usually determined the trough level or C0, which is the level just before the dose is taken. In LTx, the trough levels of tacrolimus are maintained between 10 and 15 mcg/L the first 12 months and afterwards the reference interval is established at 8–10 mcg/L.

For cyclosporine, blood determinations can be made both at the trough level (C0) and 2 h after the dose is taken (C2). The reference blood levels also differ according to the post-LTx stage: first 6 months after the procedure (C0: 250–350 mcg/L and C2: 800–1000 mcg/L), 6–12 months post-LTx (C0: 200–250 mcg/L and C2: 600–800 mcg/L) or > 12 months (C0: 125–250 mcg/L and C2: 400–600 mcg/L).

Data/statistical analysis. For the data analysis Software IBM SPSS Statistics 20 was used.

Qualitative variables were expressed as frequencies and percentages, while quantitative variables, depending on their homogeneity, were expressed as the mean \pm standard deviation (in the case of those which followed a normal distribution) or median with the interquartile range (in the case of those with a non-normal distribution). To determine if the continuous quantitative variables followed a normal distribution the Shapiro–Kolmogorov test or the Shapiro–Wilk test were used.

To compare quantitative variables, the Student's *t*-test and the Mann–Whitney *U*-test were used, depending on the homogeneity of the parameters.

For categorical variables, chi-square or Fisher's exact test were used.

Analysis on CNI blood levels and their association with each of the studied events was performed and the results are given as an odds ratio (OR). The confidence interval (CI) was established at 95%.

Finally, a log-rank test was carried out to study each of the different event-free periods (onset of HTN, hyperlipidemia, DM and impaired renal function). These findings were represented with Kaplan–Meier graphs. For time-to-event analysis, follow-up of recipients not experiencing the event of interest were censored.

A probability value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Institutional review board statement. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Drug Research Ethics Committee of Cantabria (Spain), with protocol code IDI-ICN-2020-01 (date of approval: 07/september/2020).

Informed consent. Patient consent was waived due to the retrospective, observational nature of this study.

Characteristics	n=165	Cyclosporine treated LTRs (n=31)	Tacrolimus treated LTRs (n=134)	P
Age at the time of LTx (years)	56.09 (30.06-62.26)	56.09 (32.26-60.86)	56.23 (49.71-62.32)	0.805
Gender				
Male	109 (66.10%)	6 (19.35%)	103 (76.90%)	
Female	56 (33.89%)	15 (48.35%)	31 (23.10%)	0.312
Type of lung transplantation				
Single lung transplant	88 (52.70%)	3 (12.30%)	85 (63.30%)	
Double lung transplant	111 (67.30%)	6 (27.70%)	103 (66.30%)	1.000
Underlying lung disease				
Chronic obstructive pulmonary disease	33 (20.00%)	3 (27.30%)	30 (22.50%)	
Interstitial lung disease	84 (50.00%)	7 (63.60%)	77 (58.00%)	
Bronchiectasis/cystic fibrosis	17 (10.30%)	—	17 (13.00%)	0.800
Pulmonary arterial hypertension	6 (3.60%)	1 (19.00%)	5 (3.70%)	
Re-transplantation	2 (1.20%)	—	2 (1.50%)	
Others	3 (1.80%)	—	3 (2.20%)	
Pre-transplant comorbidities				
HTN ^a	32 (19.40%)	—	32 (23.80%)	0.121
Hyperlipidemia	38 (23.00%)	1 (19.00%)	37 (28.00%)	0.466
DM	37 (23.00%)	—	37 (27.60%)	
Type 1 DM	3 (1.80%)	—	3 (2.20%)	1.000
Type 2 DM	34 (18.50%)	—	34 (25.90%)	0.601
Impaired renal function	2 (1.20%)	—	2 (1.50%)	1.000
Baseline lab induction				
Yes	119 (72.10%)	3 (10.30%)	116 (74.80%)	
No	46 (27.80%)	26 (83.70%)	40 (25.20%)	0.074

Table 1. LTRs demographic features. HTN arterial hypertension, DM diabetes mellitus, LTRs lung transplant recipients, LTx lung transplantation. ^aThe boldface type indicates differences that are statistically significant ($p < 0.05$).

Results

We reviewed a total number of 165 LTRs. From the total group of patients reviewed, 109 men and 56 women were included. The additional demographic characteristics are shown in Table 1.

Patients were divided into 2 groups according to the CNI drug: cyclosporine (CsA-group) or tacrolimus (Tac-group). The study included 11 patients treated with cyclosporine (6.67%) and 154 patients treated with tacrolimus (93.33%).

Among the 11 LTRs treated with cyclosporine, all but one of them (due to a previous diagnosis of allergy to macrolides and tacrolimus), were initially on an immunosuppressive regimen with tacrolimus since in our center, according to our protocol, tacrolimus is used as the CNI of choice in first instance, and the switch to cyclosporine is only made in case of very specific situations. The reason for the change from tacrolimus to cyclosporine in these 10 LTRs was the suspicion of neurotoxicity in relation to tacrolimus: several patients presented visual and auditory hallucinations, agitation and nervousness, disorientation episodes, and behavioral alterations including aggressiveness. One of them presented seizures and another presented a global polyneuropathy. After switching the CNI from tacrolimus to cyclosporine, an improvement was observed in terms of clinical evolution in all of them.

When analyzing *de novo* development of cardiovascular risk factors and deterioration of renal function during follow-up after LTx, we came across the following results (Table 2).

There were 49 LTRs who developed HTN in the follow-up period (26.84%), with a higher percentage of this event within the CsA-group (72.73% vs. 33.61%; $p = 0.003$).

When reviewing new onset of hyperlipidemia, we found a total number of 82 LTRs (64.57%) who developed *de novo* increase in cholesterol levels in their post-transplant blood tests, with no differences between both groups (60% in CsA-group vs. 64.96% in Tac-group; $p = 0.739$).

With regard to the analysis of the development of DM *de novo*, this event was only reported on LTRs undergoing tacrolimus treatment, where 41 out of 137 LTRs which could potentially develop this event, finally presented it (29.93%; $p = 0.067$).

When assessing the development of renal function impairment, we found 76.69% recipients who developed renal impairment from the total number of LTRs that were susceptible to this event. When looking at the type of immunosuppressant they were being treated with, 10 were documented in the group treated with cyclosporine (90.91% from the CsA-group) and 115 in the Tac-group (75.66% from this group) ($p = 0.299$).

The average drug doses were calculated for each of the timepoints evaluated. The results are shown in Table 3, along with the blood levels for each CNI drug.

		CaA-group (n = 13)		Tac-group (n = 134)		p*
		LTx susceptible to develop de novo events ^a	LTx with de novo events	LTx susceptible to develop de novo events ^a	LTx with de novo events	
Cardiovascular risk factors	HTN	13	8 (72.7%)	122	81 (59.6%)	0.003
	Hyperlipidemia	10	6 (60.0%)	117	76 (54.9%)	0.739
	DM	13	0 (0%)	137	61 (28.9%)	0.067
Renal impairment		13	10 (90.9%)	152	113 (75.6%)	0.289

Table 2. Development of de novo cardiovascular risk factors and renal impairment in the post-LTx period. HTN arterial hypertension, CaA-group patients undergoing immunosuppressive treatment with cyclosporine as maintenance therapy, DM diabetes mellitus, LTx lung transplant recipients, Tac-group patients undergoing immunosuppressive treatment with tacrolimus as maintenance therapy. *The boldface type indicates differences that are statistically significant ($p < 0.05$). ^aThis column includes LTRs that, at the time of receiving their lung allograft, did not present each of the characteristics that were assessed in the study and were therefore the recipients that were susceptible to develop them.

	Tac-group		CaA-group			p*	
	Average blood level C0 (ng/mL)	Average dose (mg)	Average blood levels		Average dose (mg)		
			C0 (ng/mL)	C2 (ng/mL)			
1st month	13.91 ± 3.21	7.75 (3.54–16.96)	247.67 ± 63.45	1056.89 ± 358.28	100.30 ± 10.20		
6th month	12.42 ± 2.36	7.00 (5.06–9.15)	248.83 ± 45.19	1383.88 ± 556.82	150.00 ± 84.18		
9th month	13.09 ± 2.31	8 (8.50–9.00)	249.30 ± 78.57	1118.99 ± 133.73	186.43 ± 41.90		
1st year	11.27 ± 2.07	5.50 (4–8)	227.22 ± 55.53	1012.95 ± 123.34	175.00 ± 74.18		
18 months	9.76 ± 2.48	3.00 (3.36–7.13)	205.42 ± 90.10	827.38 ± 183.47	200.00 (148.54–300.81)		
2nd year	9.09 ± 2.21	8.00 (3.00–8.00)	167.57 ± 40.77	914.20 ± 231.38	121.00 ± 93.54		
3rd year	8.33 ± 2.13	5.25 (2.13–8.00)	181.14 ± 83.24	860.30 ± 247.20	220.00 ± 75.83		

Table 3. CNI blood levels and average doses at different post-LTx timepoints. C0: trough concentration. Blood level determination immediately before the next dose of a drug. C2: blood level 2 h post-dose (in this case, 2 h post-dose of cyclosporine); CaA-group: patients undergoing immunosuppressive treatment with cyclosporine as maintenance therapy; Tac-group: patients undergoing immunosuppressive treatment with tacrolimus as maintenance therapy.

In the earliest stages LTRs showed higher blood drug levels (regardless the type of CNI), in good relationship with the higher doses employed in those stages.

In the CaA-group, we evaluated the relationship between the presence of ≥ 2 C0 levels above the proposed interval for each post-LTx stage and the occurrence of the different events studied, without finding any statistically significant relationship regarding the development of de novo HTN ($p = 0.152$, Fisher's exact test), hyperlipidemia ($p = 0.545$, Fisher's exact test) nor renal impairment ($p = 1.000$, Fisher's exact test).

In the Tac-group, we also evaluated the relationship between the presence of blood levels above the target for each post-LTx stage and the development of the different comorbidities. In this group of patients, due to their greater representation in number, the available number of tests was also higher. For each patient a second was made of whether they had ≥ 2 , ≥ 3 or ≥ 4 tacrolimus trough levels above the upper limit of the target interval for each post-LTx stage. No statistically significant relationship was found for HTN, hyperlipidemia nor DM, but for those LTRs with ≥ 4 tacrolimus C0 determinations above the recommended blood levels we found a higher risk for developing renal impairment (OR 0.232, CI 0.087–0.623; $p = 0.008$).

Table 4 shows the data concerning the percentage of patients who developed each of the events in the post-LTx period, on the basis of the CNI prescribed, as calculated by Kaplan–Meier.

Figure 1 shows the Kaplan–Meier graphics obtained to HTN, hyperlipidemia and DM according to the CNI drug prescribed.

With respect to the development of post-transplant renal function impairment, the nephrotoxicity rate was higher in the CaA-group ($p = 0.047$) (Fig. 2).

Discussion

This study evaluates the development of cardiovascular risk factors and renal impairment related to CNI drugs in the post-transplant period in a group of LTRs.

In the last years, the ISHLT annual reports do no longer reflect this information for LTRs.

Our study aims to describe the situation in our population, which is representative from LTx at the North of Spain. To the best of our knowledge, this study is the first of our region to evaluate the association between the development of de novo cardiovascular risk factors and renal impairment in the post-transplant period of LTRs in our country.

	CNI	Patients at risk in developing an event	Within the first 6 months post-LTR	Within 12 months	Within 18 months	Within 2 years	Within 3 years	Within 5 years	p^*
HTN	Tac	122	18.0%	23.8%	28.7%	29.3%	31.1%	33.6%	<0.001
	CaA	11	54.5%	54.5%	54.5%	63.6%	72.7%	72.7%	
Hyperlipidemia	Tac	117	40.6%	51.3%	56.4%	59.8%	62.4%	64.1%	0.080
	CaA	10	80%	80%	80%	80%	80%	80%	
DM	Tac	137	16.9%	22.4%	24.8%	26.3%	29.2%	29.9%	0.065
	CaA	11	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Renal impairment	Tac	152	48.1%	62.5%	65.8%	71.1%	73.7%	75.7%	0.007
	CaA	91	63.6%	61.8%	60.4%	59.9%	59.9%	59.9%	

Table 4. Cumulative de novo cardiovascular risk factors and renal impairment in LTRs undertaking CNI treatment. HTN arterial hypertension, CNI calcineurin inhibitor, CaA cyclosporine, DM diabetes mellitus, Tac tacrolimus. *The boldface type indicates differences that are statistically significant ($p < 0.05$).

In our work, a higher incidence of HTN was observed within the CaA-group. Although both tacrolimus and cyclosporine share the same mechanism of action, as both drugs belong to the CNI group, a lower incidence of cardiovascular effects has been reported with tacrolimus in previous studies¹⁶. This is due to the fact that they bind to different proteins (cyclosporine binds to cyclophilin, while tacrolimus binds to FK-binding protein), so some differences in their effect can be expected. For example, in the case of tacrolimus, it has been reported that its effect on systemic vascular resistance is weaker than that reported with cyclosporine¹⁷.

Focusing on the specific effect of CNIs on the development of hyperlipidemia, a recent literature review comparing the effects of tacrolimus versus cyclosporine showed that there were a greater number of studies that associated the use of cyclosporine with an increased risk for hyperlipidemia (risk ratio 0.634; 95% CI 0.539–0.746, $p < 0.001$)¹⁸. For this reason, it is common in clinical practice to switch from cyclosporine to tacrolimus in an attempt to control cholesterol levels^{19–21}.

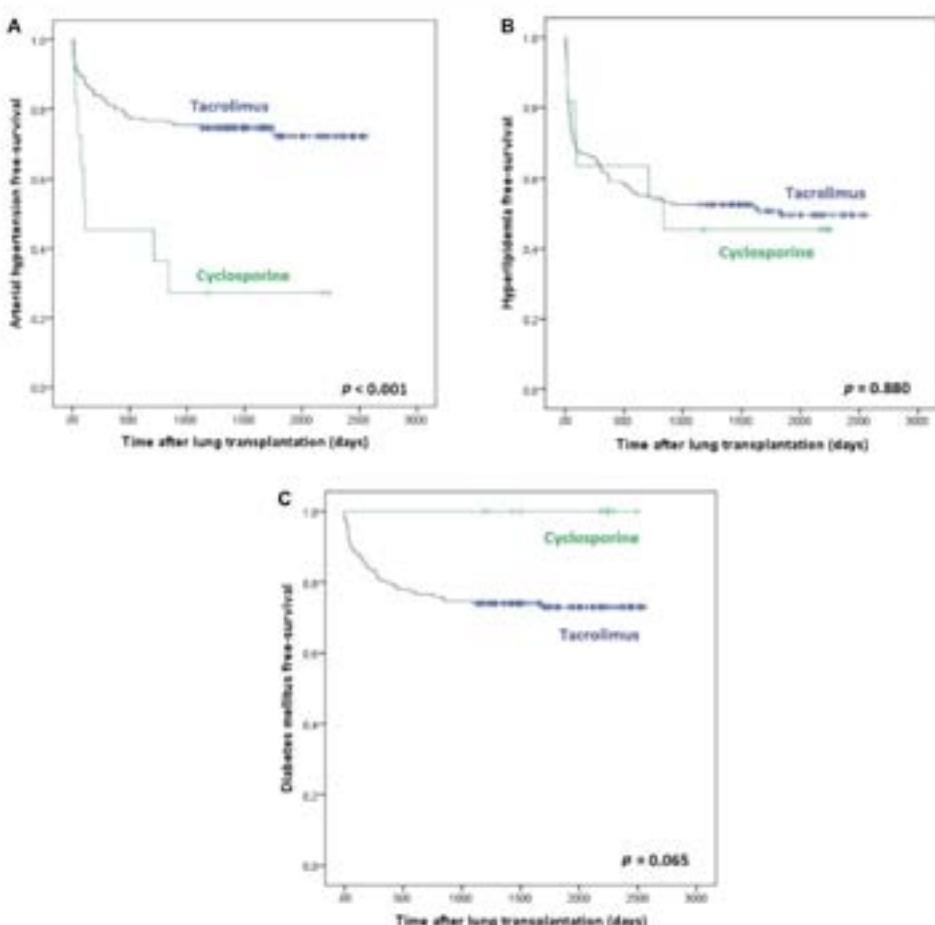
In our cohort of LTRs, DM de novo was only documented in the Tac-group. The fact that this event was not observed in the CaA-group may be clearly influenced by the lower number of LTRs receiving this drug as CNI. Nevertheless, the incidence of DM de novo is known to be more frequent with the use of tacrolimus as a maintenance CNI according to medical literature. In this way, Webster et al. conducted a systematic review including publications on randomized controlled trials (RCTs) in renal transplantation. Data from 30 trials ($n = 4102$ patients) were included, and, after a meta-analysis, it was noted that at one year, those recipients treated with tacrolimus had more insulin-requiring DM (risk ratio 1.86; CI 1.11–3.09)²². In a similar way, there is another meta-analysis of RCTs in kidney transplant from Liu et al.²³, where eleven trials showed a significantly less risk for DM associated with cyclosporine treatment (risk ratio 1.38; 95% CI 1.06–1.79, $p < 0.01$). In the field of LTRs, there is also a systematic review of RCTs that compares tacrolimus with cyclosporine²⁴, where a higher rate of DM de novo was observed among LTRs undergoing tacrolimus treatment (OR 3.69; 95% CI 1.17–11.62; $p = 0.03$). In addition, it has also been described that the risk for DM increases with higher blood concentrations of tacrolimus²⁵.

In our study, a higher incidence of impaired renal function was documented within the CaA-group. Although this finding, as the previous one, should also be considered with caution due to the same reason: a lower number of LTRs in our study receiving cyclosporine. When looking for data in the literature, CNI induced nephrotoxicity appears to be lower in patients undergoing tacrolimus treatment^{26,27}.

With regard to the correlation between CNIs blood levels and the development of these events, some studies suggest that high levels of tacrolimus may be related to de novo appearance of DM or hyperlipidemia in the post-transplantation period²⁸, and renal impairment has been described in association with increased blood levels of both CNIs²⁹.

From a clinical point of view, it therefore becomes clear that it is important to have strategies to reduce, as far as possible, the potential development of toxicities related to the use of CNIs. To specifically reduce CNIs-related nephrotoxicity, some strategies have been described. The medical administration of two or more immunosuppressants with different mechanisms of action is widely used nowadays, with the aim of reducing the prescribed dose of each drug and thereby minimizing the side effects of their administration^{30,31}. A sample of this is what is sometimes referred to as "CNI minimization protocols"³². An example of the aforementioned consists in attempting to reduce CNIs blood levels, by the association to the immunosuppressive maintenance treatment of a drug from the mTOR inhibitors family. This type of association has proved that, besides achieving an improvement in renal function in patients with renal impairment, it does not increase the risk of acute rejection³³. It has been described that the results are especially favorable when the deterioration of renal function is significant (glomerular filtration rate < 40 mL/min)³⁴.

The addition of an mTOR inhibitor to the therapy makes it possible to reduce the CNI prescribed dose, maintaining good results in the evolution of the lung graft, and their results are the better the earlier this addition is made to the treatment³⁵, but always being mindful that recovery from surgery should be awaited as mTOR inhibitors delay wound healing^{36,37}. Although this strategy may be useful for patients whose main post-transplantation impact is on their renal function, this drug combination would not be a solution to the problem of the development of cardiovascular risk factors, as it has been documented that the concomitant use of steroids, CNI and mTOR inhibitors can lead to the development of HTN, hyperlipidemia and DM³⁸.



CNI: calcineurin inhibitor; LTRs: lung transplant recipients

Figure 1. Development of cardiovascular risk factors according to the CNI drug prescribed in our cohort of LTRs in the post-transplantation period: (A) Development of arterial hypertension; (B) development of hyperlipidemia; (C) development of diabetes mellitus.

It is therefore essential to adjust treatment on an individual basis, with the aim not only of improving graft survival, but also the impact on transplant recipients' life quality (avoiding, as far as possible, the consequences of comorbidities derived from the toxicities of the drugs required after transplantation) and this must always be done on a case-by-case basis for each patient.

Among the limitations of this study, it should be firstly noted that it is a single center study with a retrospective basis, so information biases should be considered. The CsA-group was much smaller in number, so the observed results may not be representative. In our work, we have included a description of the two CNIs treatment options we have encountered, but due to differences in the number of patients with each type of CNI, we would like to point out that a statistically significant result in the CsA-group does not necessarily imply a correspondence in terms of clinical relevance.

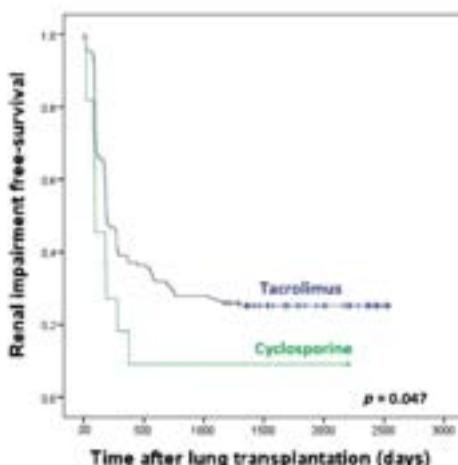


Figure 2. Development of renal impairment according to the CNI drug prescribed in our cohort of LTRs in the post-transplantation period.

When reviewing the available evidence in the medical literature, we found that there are several difficulties in exploring the toxicities associated with CNIs, not only because there is a lack of consensus on how to define each event, but also because different approaches are used for correlating events³⁴.

Each of the events studied (HTN, hyperlipidemia, DM and impaired renal function) have multiple other conditioning factors that are beyond the scope of this study, but which should be taken into consideration.

Additionally, the available follow-up period is too short to assess cardiovascular risk factors' impact on the associated mortality risk, which also would certainly be of interest.

Conclusions

In this review of 165 LTRs on CNI treatment, a higher incidence of developing HTN and deterioration of renal function was found within the CaA-group, while hyperlipidemia was observed with a slightly higher frequency in the Tac-group, that was not statistically significant. In the meanwhile, *de novo* appearance of DM was only described in patients treated with tacrolimus.

When assessing the relationship between the appearance of these events and CNIs blood levels, we found that LTRs with ≥ 4 tacrolimus C0 determinations above the upper limit of the proposed interval for each specific post-LTx stage had a higher risk for developing renal impairment. No other statistically significant association was found between supratherapeutic CNIs blood levels and the development of these comorbidities.

These events, widely described in other types of transplantation, are also confirmed in our LTRs sample, but further studies in this transplant population are required to confirm these data.

Data availability

All data generated or analyzed during this study are included in this article. Further enquiries can be directed to the corresponding author.

Received: 7 August 2022; Accepted: 30 November 2022

Published online: 08 December 2022

References

- Seier, A. *et al.* A systematic review of health-related quality of life and psychological outcomes after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 35(2), 198–202. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.07.003> (2013).
- Chambers, D. C. *et al.* The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report—2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 38(10), 1042–1055. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.006> PMID:31548050 (2019).
- Trevis, H. *et al.* Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: Results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant. 31(8), 797–804. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.03.008> (2012).
- Costa, J., Burcinato, L. J. & Sosset, J. R. Long-term outcomes and management of lung transplant recipients. *Best Pract. Res. Clin. Anesthesiol.* 31(2), 285–297. <https://doi.org/10.1016/j.bpr.2017.06.006> (2017).
- Opelz, G. *et al.* The collaborative transplant study registry. *Transplant. Rev.* 27(2), 43–45. <https://doi.org/10.3916/j.trr.2013.01>. 004 (2013).

- Müller, L. W. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents: CY toxicities of immunosuppressive agents. *Am. J. Transplant.* 21(9), 807–818. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2001.20002.s> (2001).
- Yusen, R. D. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third adult lung and heart-lung transplant report: 2016. Focus theme: Primary diagnostic indications for transplant. *J. Heart Lung Transplant.* *Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 33(10), 1176–1184. <https://doi.org/10.1016/j.healung.2016.09.001> (2016).
- Rama, A. & Godfrey, E. I. Outcomes in solid-organ transplantation: Success and stagnation. *Rev. Heart Inst. E.* 44(1), 75–76. <https://doi.org/10.14503/1HII-18-4749> (2009).
- Luca, L. D., Westbrook, R. & Tsochatzis, E. A. Metabolic and cardiovascular complications in the liver transplant recipient. *Ann. Gastroenterol.* 28(2), 183–182 (2015).
- Fazekas, S. S. & Rana, I. I. The many faces of calcineurin inhibitor toxicity—What the FK? *Adv. Chronic Kidney Dis.* 27(1), 56–66. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.08.006> (2018).
- Bernicer-Perez, M., Gonzalez-Grande, R., Omonte-Guerrero, E., Amo-Trillo, V. & Rodriguez-Lopez, J. M. Metabolic complications in liver transplant recipients. *World J. Gastroenterol.* 22(28), 6418–6423. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i28.6418> (2016).
- Gonzalez, T. et al. Randomized trial of tacrolimus combination with simeluzum or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: Results at 6 months. *Transplantation* 73(6), 1213–1219. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000062837.99400.69> (2003).
- Bhatt, M., Umarani, S. E., Albar, A. & Wiss, M. Metabolic consequences of solid organ transplantation. *Endocr. Rev.* 42(1), 171–197. <https://doi.org/10.1210/endo.16-0010> (2021).
- Moller, L. W., Schlein, R. C., Kubasikawa, I., Kubo, S. & Berthold, D. G. Task force 5: Complications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 23(1), 43–54. [https://doi.org/10.1016/0735-183X\(93\)80014-6](https://doi.org/10.1016/0735-183X(93)80014-6) (1993).
- Lund, L. H. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third adult heart transplantation report: 2016. Focus theme: Primary diagnostic indications for transplant. *J. Heart Lung Transplant.* *Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 35(10), 1156–1169. <https://doi.org/10.1053/j.healung.2016.08.017> (2016).
- Weix, M. R. & Fink, J. C. Risk for posttransplant Diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am. J. Kidney Dis.* *Off. J. Amer. Kidney Found.* 34(1), 1–13. [https://doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)70101-0](https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)70101-0) (1995).
- Chengappa, W., Thungaprasert, C., Harinathavarapu, T., Edmonds, P. J. & Erickson, S. B. Hypomagnesemia linked to new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Endocr. Rev.* 41(2), 142–147. <https://doi.org/10.1210/endo.15-0000> (2019).
- Bodnerger-Morin, M. & Guerrero-Romero, F. Insulin secretion is decreased in non-diabetic individuals with hypomagnesemia. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 27(6), 590–596. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1296> (2011).
- Pham, P.-T., Pham, P.-M.T., Pham, S.-V., Pham, P.-C.T. New onset diabetes after transplantation (NODAT): An overview. *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* 4, 175–186. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S159217> (2011).
- Banerghata, O. Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 7(3), 110–127. <https://doi.org/10.1177/2040018816641580> (2016).
- Tekle, S. C. et al. Systemic and renal hemodynamic differences between FK506 and cyclosporine in liver transplant recipients. *Transplantation* 55(6), 1332–1338. <https://doi.org/10.1097/0000503600000002> (1993).
- Williams, D. & Haraguchi, L. Calcineurin nephrotoxicity. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 18(1), 47–55. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2005.11.003> (2006).
- Beng, L. et al. Acute kidney injury after lung transplantation: A narrative review. *Ann. Transplant.* 26, 700–717. <https://doi.org/10.2037/atm-20-2844> (2021).
- Sikora, M. A. et al. High tacrolimus blood concentrations early after lung transplantation and the risk of kidney injury. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 73(5), 573–580. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2204-8> (2017).
- McPharren, C. M. et al. Calcineurin inhibitor-based maintenance immunosuppression in lung transplant recipients: Optimal serum levels for managing acute rejection and renal function. *Transplant. Proc.* 53(6), 1998–2003. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.05.005> (2021).
- Leuschner, C. et al. Renal histopathological lesions after lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Transplant.* 8(9), 1905–1910. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6414.2008.02343.x> (2008).
- Zalot, H. et al. Population pharmacokinetic estimation of tacrolimus apparent clearance in adult liver transplant recipients. *Ther. Drug Monit.* 27(4), 422–430. <https://doi.org/10.1097/01.TDM.0000087052.36733.ab> (2005).
- Raju, N., Chan, F.-F., Pham, Q., Diessner, J. & Seldin, S. J. The role of lipoproteins in the transport and uptake of cyclosporine and diltiazem-tacrolimus into HepG2 and JURKAT cell lines. *Clin. Biochem.* 29(2), 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.jocb.2006.09.012> (1996).
- Woo, J. et al. Characteristics and outcomes of lung transplant candidates with preexisting renal dysfunction. *Transplant. Proc.* 52(1), 302–304. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.10.032> (2018).
- Mason, D. P. et al. Thalysin after lung transplantation: Prevalence, risk factors and outcome. *J. Heart Lung Transplant.* *Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 26(11), 1155–1162. <https://doi.org/10.1016/j.healung.2007.08.006> (2007).
- Undre, N. A., Stevenson, P. & Schäfer, A. Pharmacokinetics of tacrolimus: Clinically relevant aspects. *Transplant. Proc.* 31(7A), 235–245. <https://doi.org/10.1053/j.tpro.134309900788-5> (1999).
- Schif, I., Cole, E. & Cantarovich, M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 21(2), 374–384. <https://doi.org/10.2313/CJN.03791108> (2007).
- Katada, Y. et al. Association between time in therapeutic range of tacrolimus blood concentration and acute rejection within the first three months after lung transplantation. *J. Pharm. Health Care Sci.* 8(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s40870-022-00256-9>. PMID: 36189949 (2022).
- Sanguet, S. et al. Expression of calcineurin activity after lung transplantation: A 2-year follow-up. *PLoS ONE* 8(3), e59634. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059634> (2013). (Published 2013 Mar 25).
- Al-Ghazali, L. et al. Bronchobasis obliterans following lung transplantation. *Int. J. Cardiothorac. Surg.* 30, 846–851 (2006).
- Webster, A. C., Woodruff, B. C., Taylor, B. S., Chapman, L. R. & Craig, J. C. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: Meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *BMJ* 331(7520), 810. <https://doi.org/10.1136/bmjjournals.38569471807AE> (2005).
- Hoon, E. J. et al. Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension. *J. Nephrol.* 25(3), 269–273 (2012).
- Azfar, A. et al. Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and meta-analysis. *Small J. Kidney Dis. Transplant.* *Off. Publ. Small Crnt. Organs. Transplant. Small Anab.* 29(6), 1376–1385. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.248292> (2018).
- Seymen, F., Yıldız, M., Türkmen, M. F., Tütün, M. I. & Seymen, H. O. Effects of cyclosporine-tacrolimus switching in posttransplant hypertension on high-density lipoprotein 2/3, lipoprotein a/b, and other lipid parameters. *Transplant. Proc.* 41(10), 4181–4183. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.09.069> (2009).
- Clay, K. et al. Effect of different immunosuppressive regimens on the evolution of distinct metabolic parameters: Evidence from the Symphony study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 27(2), 836–837. <https://doi.org/10.1093/ndtgh/23.8> (2012).
- Rox, A. et al. Tacrolimus as intervention in the treatment of hyperlipidemia after liver transplant. *Transplantation* 82(4), 494–500. <https://doi.org/10.1007/s10802-017-14219-4> (2006).
- Liu, J.-Y. et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: A meta-analysis and economic evaluation. *Am. J. Thor. Crit.* 23(1), e118–e24. <https://doi.org/10.1097/MET.0000000000000134> (2016).

43. Fan, Y., Xiao, Y.-B. & Wong, Y.-G. Tacrolimus versus cyclosporine for adult lung transplant recipients: A meta-analysis. *Transplant Proc.* 41(3), 1823–1824 (2009).
44. Rankin, J. et al. Mortality after lung transplantation: A single-centre cohort analysis. *Transplant Int. Off. J. Eur. Soc. Organ. Transplant.* 33(2), 136–141. <https://doi.org/10.1111/ttin.13540> (2020).
45. Virelizier, E., Jossak, S. C., Hsu, R. S., Miller, I. & Pirsch, J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: Evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 73(5), 775–782. <https://doi.org/10.1097/00002596-200203010-00021> (2002).
46. Ferreira, D. N. et al. Correlation between lipid abnormalities and immunosuppressive therapy in renal transplant recipients with stable renal function. *Int. Urol. Nephrol.* 40(2), 521–527. <https://doi.org/10.1007/s11255-007-9266-y> (2008).
47. Song, J. I. et al. Higher tacrolimus blood concentration is related to increased risk of post-transplantation diabetes mellitus after living donor liver transplantation. *Int. J. Surg.* 51, 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.ijss.2017.12.037> (2018).
48. Jacobson, P. A. et al. Genetic and clinical determinants of early, acute calcineurin inhibitor-related nephrotoxicity: Results from a kidney transplant consortium. *Transplantation* 93(6), 624–631. <https://doi.org/10.1097/TP.00001362461268> (2012).
49. Flechner, S. M., Kubashige, J. & Klintman, G. Calcineurin inhibitor sparing regimens in solid organ transplantation: Focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin. Transplant.* 22(1), 1–15. <https://doi.org/10.1111/1365-2745.1948> (2008).
50. Zerbe, L., Wagner, L. & Filöp, T. Minimization vs tailoring: Where do we stand with personalized immunosuppression during renal transplantation in 2015? *World J. Transplant.* 5(3), 73–80. <https://doi.org/10.5506/wjt.v5.i3.73> (2015).
51. Gullerud, L. et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: A multicentre, randomized trial. *Transplantation* 89(7), 864–872. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013865c182461268> (2010).
52. Schena, B. P. et al. Conversion from calcineurin inhibitors to everolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVECT trial. *Transplantation* 87(3), 233–242. <https://doi.org/10.1097/TP.0b01383181907e40> (2009).
53. Gottlieb, J. et al. A randomized trial of everolimus-based quadruple therapy vs standard triple therapy early after lung transplantation. *Ann. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transplant. Surg.* 19(9), 1759–1769. <https://doi.org/10.1111/ajtr.15254> (2019).
54. Montoya, N. et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors combined with calcineurin inhibitors as initial immunosuppression in renal transplantation: A meta-analysis. *Transplantation* 103(16), 2031–2036. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002768> (2019).
55. Dean, P. G. et al. Wound-healing complications after kidney transplantation: A prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 77(10), 1555–1560. <https://doi.org/10.1097/tp.00000000000023602> (2004).
56. Lévesque, P. et al. Wound-healing complications in kidney transplant recipients receiving everolimus. *Transplantation* 91(4), 844–850. <https://doi.org/10.1097/TP.0b01383181907e40> (2017).
57. Gladol, O. et al. Metabolic and renal effects of mammalian target of rapamycin inhibitors treatment after liver transplantation: Real-life single-center experience. *Transplant. Proc.* 53(1), 221–227. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013865c182461268> (2021).
58. Brathwaite, H. F., Darley, D. R., Britt, J., Dug, R. O. & Carlford, J. R. Identifying the association between tacrolimus exposure and toxicity in heart and lung transplant recipients: A systematic review. *Transplant. Rev. (Orlando Fla.)* 103(2), 100616. <https://doi.org/10.1016/j.trrev.2021.100616> (2021).

Author contributions

Conceptualization, V.M.C. and R.N.A.; methodology, V.M.C. and R.N.A.; formal analysis, V.M.C. and R.N.A.; investigation, R.N.A.; writing—original draft preparation, R.N.A.; writing—review and editing, V.M.C., I.M.C.M., M.A.C.C. and M.M.G.S.; supervision, V.M.C., I.M.C.M., M.A.C.C. and M.M.G.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to R.N.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022



Review

Off-Label Immunosuppressant Drugs in Solid Organ Transplantation

Rita Nogueiras-Álvarez ^{1,*} and María del Mar García-Sáiz ^{2,3,4}

¹ Clinical Trials Unit, Biombo Health Research Institute, 01009 Vitoria-Gasteiz, Spain; ² Clinical Pharmacology Service, Marqués de Valdecilla University Hospital, 39008 Santander, Spain; mmgarci@salud.es; ³ Department of Physiology and Pharmacology, University of Cantabria, 39012 Santander, Spain; ⁴ IDIVAL, 39004 Santander, Spain

* Correspondence: rita.nogueirasalvarez@biombo.org

Abstract: Once a solid organ transplantation (SOT) has been performed, it is necessary to prescribe immunosuppressive medication to prevent graft rejection. This task has the peculiarity that many of these drugs do not have specific indications for transplant use in the technical data sheets. We performed a review of different immunosuppressive drugs' information available at European and American regulatory agencies in order to analyze the approved indications by the type of SOT. In our work, besides showing these differences between different indication approvals in different SOT modalities, we also attempted to reflect other differences under the approved indications according to age group, formulation type, geographical area, etc. Although consensus documents on the subject have been published, the access to immunosuppressants depends on each country's regulation and healthcare system, and off-label prescription is a reality that healthcare professionals need to be familiar with.

Keywords: off-label prescription; immunosuppressive drugs; immunosuppressants; solid organ transplantation; clinical pharmacology



Citation: Nogueiras-Álvarez, R.; García-Sáiz, M.-M. Off-Label Immunosuppressant Drugs in Solid Organ Transplantation. *Pharmacy* 2024, 12, 17. <https://doi.org/10.3390/pharmacy12010017>

Academic Editor: Jon Schommer

Received: 2 December 2023

Revised: 15 January 2024

Accepted: 17 January 2024

Published: 22 January 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Solid organ transplantation (SOT) is a therapeutic option to be considered in many advanced organic diseases. When this option becomes a reality and the transplant candidate is suitable for transplantation, it is then necessary to prescribe post-transplant medication to ensure that the recipient's immune system does not reject the new organ. The drugs prescribed to prevent rejection in the post-transplant period are the so-called maintenance immunosuppressive drugs.

But an important issue is the lack of standard guidelines for the management of immunosuppression after transplantation.

In fact, there are several differences among the drugs that can be used regarding transplant intrinsic qualities (such as the transplanted organ), but also differences related to each recipients' characteristics (such as their medical history, age and their tolerability to the medication) or each center's post-transplant immunosuppression protocols [1].

In addition to the items listed above, there are also a number of prescribing variations of a more bureaucratic nature that are specific for the healthcare region that the patient belongs to. The access to the drugs that are commonly used as immunosuppressive therapy in transplantation is different around the world, and many of them are used off-label, which can make access to medication difficult for many transplant recipients.

Maintenance immunosuppression therapy after SOT

It can generally be stated that regardless of the type of organ, the most widely accepted immunosuppressive maintenance therapy used nowadays is a combination of drugs that include a calcineurin inhibitor, an anti-metabolite drug and corticosteroids.

In 2022, Nelson et al. published a consensus with recommendations related to the use of maintenance immunosuppression in SOT [2]. This document reflected, for the different SOT modalities, which drugs were most commonly used as maintenance immunosuppressive therapy.

Table 1 shows the maintenance immunosuppression therapy options reported according to type of transplant [latest data available from the Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) 2021 Annual Data Report].

Table 1. Maintenance immunosuppression therapy in different types of SOT.

Type of SOT	Maintenance Immunosuppression Therapy
Kidney [3]	TAC + corticosteroids + MMF (67.51%) TAC + MMF (25.60%) TAC + corticosteroids (0.21%)
Liver [4]	TAC + corticosteroids + MMF (66.75%) TAC + MMF (17.02%) Other (9.56%) TAC + corticosteroids (3.04%)
Heart [5]	TAC + corticosteroids + MMF (83.93%) TAC + MMF (8.01%) Other (3.20%) TAC + corticosteroids (1.42%)
Lung [6]	TAC + corticosteroids + MMF (81.60%) Other (9.87%) TAC + MMF (2.83%) TAC + corticosteroids (2.83%)
Pancreas [7]	TAC + corticosteroids + MMF (68.15%) TAC + MMF (24.42%) Other (3.38%) TAC + corticosteroids (1.49%)
Intestine [8]	Other (35.42%) TAC + corticosteroids (28.13%) TAC + corticosteroids + MMF (20.83%) TAC + MMF (7.29%)

MMF: mycophenolate mofetil; TAC: tacrolimus.

The aim of our study was to review and compare the current status of indications for prescribing different immunosuppressive drugs employed in SOT around the world. For this purpose, we reviewed drugs' product information and labelling and package inserts.

2. Materials and Methods

We performed a review of information available at European and American regulatory agencies about different immunosuppressive drugs used as maintenance therapy after SOT.

The Food and Drug Administration (FDA) website called Drugs@FDA [9] was consulted to look for information about approved therapeutic indications in the United States of America. To find information about the European approved indications, the European Medicines Agency (EMA) website was the source employed [10].

In the case of the European Union, for those drugs that were not authorized using the centralized route, we consulted the technical data sheets on the CIMA website [11] (CIMA is the online drug information center from the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices).

In our work, we analyze the approved indications by the type of SOT.

For each immunosuppressant, we have added a brief text with their Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification. The ATC system [12] is an internationally

recognized drug classification system of the World Health Organization that divides the active substances into a hierarchical system on 5 levels according to the organ or system on which they act and their therapeutic, pharmacological and chemical properties. The ATC classification includes the following five different levels:

- ATC 1st level, for anatomical group.
- ATC 2nd level, for therapeutic subgroup.
- ATC 3rd level, for pharmacological subgroup.
- ATC 4th level, for chemical subgroup.
- ATC 5th level identifies the active substance.

3. Results: Approved Indications for Different Immunosuppressants Used in SOT

3.1. *Calcineurin Inhibitors*

3.1.1. Tacrolimus

The only tacrolimus formulations used in transplantation are those listed on the ATC classification under the L04AD02 code (which corresponds to the Anatomical Group of anti-neoplastic and immunomodulatory agents; Therapeutic Group: immunosuppressive agents; Pharmacological Group: immunosuppressants; Chemical Subgroup: calcineurin inhibitors).

Tacrolimus formulations in ointment are excluded as they are not used as immunosuppressants in transplantation and have another ATC code: D11AH01 (Anatomical Group: dermatological; Therapeutic Group: other dermatological preparations; Pharmacological Group: other dermatological preparations; Chemical Subgroup: dermatitis agents, excluding corticosteroids).

Tacrolimus formulations used as immunosuppressive therapy in transplantation include oral capsules and tablets, sachets and intravenous formulations. All formulations used in transplantation are for hospital prescriptions. The infusion administration option additionally requires that it is used in hospitals.

Tacrolimus-approved indications in SOT:

The therapeutic indications for tacrolimus prolonged-release hard capsules (Advagraf® [13], Tacrolimus® [14], Astagraf XL® [15,16]) and for the prolonged-release tablets (Envarsus® [17,18], using the MeltDose® delivery technology) include the prophylaxis of organ rejection in adult kidney or liver allograft recipients and the treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products in adult patients.

The oral hard capsules formulation, the tacrolimus concentrate for solution for infusion (Prograf® hard capsules [19,20], Prograf® concentrate for solution for infusion [20,21]) and the granules for oral suspension (Modigraf® [22], Prograf® [20]) have the following approved indications: prophylaxis of transplant rejection in adult and pediatric, kidney, liver or heart allograft recipients and treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressants in adult and pediatric patients.

In the USA, tacrolimus updated its approved indications in July 2021 for the following formulations: capsules, injections for intravenous use and granules for oral suspension (Prograf® [23]). This update was based on the results from a non-interventional observational study providing real-world evidence of effectiveness. Since that date, FDA approved tacrolimus for use in combination with other immunosuppressive drugs to prevent organ rejection in adult and pediatric patients receiving lung transplantation [24], as well as the other type of previous transplantation with an indication (liver, kidney and heart). Table 2 summarizes approved indications for tacrolimus in transplantation.

Table 2. Approved indications for tacrolimus in transplantation.

	IR-Tac Hard Capsules (Prograf®-Europe, USA)	PR-Tac Prolonged-Release Hard Capsules (Advagraf®-Europe, Tacrolimus®-Europe, Astagraf XL®-USA)	LCP-Tac Prolonged-Release Tablets (Envarsus XR®-Europe, USA)	Tac Granules for Oral Suspension (Modigraf®-Europe, Prograf®-USA)	Tac Concentrate for Solution for Infusion (Prograf®-Europe, USA)
Kidney	Europe: 1 (adult, pediatric); 4 (adult, pediatric) USA: 1 (adult, pediatric)	Europe: 1 (adult), 2 (adult) USA: 1 (*)	Europe: 1 (adult), 2 (adult) USA: 1 (*), 3 (*)	Europe: 1 (adult, pediatric); 4 (adult, pediatric) USA: 1 (adult, pediatric)	Europe: 1 (adult, pediatric); 4 (adult, pediatric) USA: 1 (adult, pediatric)
Liver	Europe: 1 (adult, pediatric) USA: 1 (adult, pediatric)	Europe: 1 (adult), 2 (adult) USA: OFF-LABEL	Europe: 1 (adult), 2 (adult) USA: OFF-LABEL	Europe: 1 (adult, pediatric); 4 (adult, pediatric) USA: 1 (adult, pediatric)	Europe: 1 (adult, pediatric); 4 (adult, pediatric) USA: 1 (adult, pediatric)
Heart	Europe: 1 (adult, pediatric) USA: 1 (adult, pediatric)	Europe: 2 (adult) USA: OFF-LABEL	Europe: OFF-LABEL, USA: OFF-LABEL	Europe: 1 (adult, pediatric); 4 (adult, pediatric) USA: 1 (adult, pediatric)	Europe: 1 (adult, pediatric); 4 (adult, pediatric) USA: 1 (adult, pediatric)
Lung	Europe: * OFF-LABEL USA: 1 (adult, pediatric)	Europe: OFF-LABEL USA: OFF-LABEL	Europe: OFF-LABEL, USA: OFF-LABEL	Europe: * OFF-LABEL USA: 1 (adult, pediatric)	Europe: * OFF-LABEL USA: 1 (adult, pediatric)
Pancreas	Europe: * OFF-LABEL USA: OFF-LABEL	Europe: OFF-LABEL USA: OFF-LABEL	Europe: OFF-LABEL, USA: OFF-LABEL	Europe: * OFF-LABEL USA: OFF-LABEL	Europe: * OFF-LABEL USA: OFF-LABEL
Intestine	Europe: * OFF-LABEL USA: OFF-LABEL	Europe: OFF-LABEL USA: OFF-LABEL	Europe: OFF-LABEL, USA: OFF-LABEL	Europe: * OFF-LABEL USA: OFF-LABEL	Europe: * OFF-LABEL USA: OFF-LABEL

IR-Tac: immediate-release tacrolimus; LCP-Tac: new prolonged-release formulation of tacrolimus; PR-Tac: prolonged-release tacrolimus; Tac: tacrolimus; USA: United States of America. * Age group not specified. 1: Prophylaxis of transplant rejection in allograft recipients. 2: Treatment of allograft rejection after transplantation in adult patients. 3: Prophylaxis of organ rejection in kidney transplant patients converted from tacrolimus immediate-release formulations in combination with other immunosuppressants. 4: Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive drugs. * Treatment of allograft rejection after transplantation of other allografts—dose recommendations for lung, pancreas and intestine transplantation are based on limited data from prospective clinical trials with the Prograf® formulation.

3.1.2. Ciclosporin

The only ciclosporin formulations used in transplantation are those listed on the ATC classification under the L04AD01 code (which corresponds to the Anatomical Group of anti-neoplastic and immunomodulatory agents; Therapeutic Group: immunosuppressive agents; Pharmacological Group: immunosuppressants; Chemical Subgroup: immunosuppressants).

Ciclosporin formulations in emulsion eye drops are not used as immunosuppressants in transplantation (their ATC code is S01XA18, which corresponds to the Anatomical Group: sensory organs; Therapeutic Group: ophthalmologic agents; Pharmacological Group: other ophthalmologic agents; Chemical Subgroup: other ophthalmologic agents).

Ciclosporin formulations used in SOT include oral soft gelatin capsules, oral solution and concentrate for solution for infusion. As in the case of tacrolimus, the ciclosporin-containing medicines for use in transplantation need a hospital prescription. In addition, the formulations for infusion are only for hospital use.

Ciclosporin-approved indications in transplantation:

In Europe, the ciclosporin technical data sheet includes indications for use in all types of SOT, as prevention of graft rejection and for treatment of cellular rejection (in transplant patients who have previously received other immunosuppressive agents); ciclosporin has indication also in bone marrow transplantation for prevention of graft rejection and for prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD) (Sandimmune® [25,26], Sandimmune Neoral® [27]).

In the USA, cyclosporin is indicated for the prophylaxis of organ rejection in kidney, liver and heart allogeneic transplants. The technical data sheet (Sandimmune® [28], Neoral® [29]) also states that it is always to be used with adrenal corticosteroids. In addition, cyclosporin may be used for the treatment of chronic rejection in patients previously treated with other immunosuppressive agents. The injection has a warning, with a reminder that this type of formulation should be reserved for patients who are unable to take the capsules or oral solution, as it increases the risk of anaphylaxis.

A summary of approved indications for cyclosporin prescription in SOT can be found in Table 3.

Table 3. Approved indications for cyclosporin in transplantation.

	Cs Oral Soft Gelatin Capsules (Sandimmune®-Europe, Sandimmune Neoral®-Europe, Sandimmune®-USA, Neoral®-USA)	Cs Oral Solution (Sandimmune®-Europe, Sandimmune Neoral®-Europe, Sandimmune®-USA, Neoral®-USA)	Cs Injection Concentrate for Solution for Infusion (Sandimmune®-Europe, Sandimmune®-USA, Neoral®-USA)
Kidney	Europe: 1, 2 (*) USA: 1 [Sandimmune® also for 3] (*)	Europe: 1, 2 (*) USA: 1 [Sandimmune® also for 3] (*)	Europe: 1, 2 (*) USA: 1 [Sandimmune® also for 3] (*)
Liver	Europe: 1, 2 (*) USA: 1 [Sandimmune® also for 3] (*)	Europe: 1, 2 (*) USA: 1 [Sandimmune® also for 3] (*)	Europe: 1, 2 (*) USA: 1 [Sandimmune® also for 3] (*)
Heart	Europe: 1, 2 (*) USA: 1 [Sandimmune® also for 3] (*)	Europe: 1, 2 (*) USA: 1 [Sandimmune® also for 3] (*)	Europe: 1, 2 (*) USA: 1 [Sandimmune® also for 3] (*)
Lung	Europe: 1, 2 (*) USA: OFF-LABEL	Europe: 1, 2 (*) USA: OFF-LABEL	Europe: 1, 2 (*) USA: OFF-LABEL
Pancreas	Europe: 1, 2 (*) USA: OFF-LABEL	Europe: 1, 2 (*) USA: OFF-LABEL	Europe: 1, 2 (*) USA: OFF-LABEL
Intestine	Europe: 1, 2 (*)	Europe: 1, 2 (*)	Europe: 1, 2 (*)

Cs: cyclosporin. *Age group not specified. 1: Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. 2: Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents. 3: Treatment of chronic rejection in patients previously treated with other immunosuppressive agents.

3.2. Antimetabolites

3.2.1. Mycophenolic Acid

The ATC classification code for mycophenolic acid is L04AA06 (which corresponds to the Anatomical Group of antineoplastic and immunomodulatory agents; Therapeutic Group: immunosuppressive agents; Pharmacological Group: immunosuppressants; Chemical Subgroup: selective immunosuppressants). Mycophenolic acid is available as two formulations, mycophenolate mofetil (MMF) and mycophenolate sodium (MPS), which are not bioequivalent.

Both MMF and MPS need a hospital prescription.

MMF is available as oral hard capsules, film-coated tablets, powder for oral suspension and powder for concentrate for solution for infusion (CellCept® [30,31]).

MPS is available as delayed-release tablets (Myfortic® [32,33]). The enteric-coated MPS seems to be a better alternative in the case of gastrointestinal side effects.

Mycophenolic acid-approved indications in transplantation:

On the one hand, MMF formulation in the USA has indication for the prophylaxis of acute transplant rejection in kidney, liver and heart transplantation, whereas in Europe, only oral MMF formulations have an indication for use in these three modalities, while intravenous administration is just indicated for its use in kidney and liver transplantation but not in heart transplantation.

There are also differences in approved MMF indications between Europe and USA depending upon the recipient's age.

On the other hand, MPS is only approved for prophylaxis of acute rejection in kidney transplant recipients. While in Europe it is approved for use only in adults, when reviewing the USA package insert, we find that it is approved for use both in adults and pediatric

recipients above 5 years of age. In any case, if there is a need to prescribe MPS in any SOT other than renal, it would be under an off-label use.

3.2.2. Azathioprine

The ATC classification code for azathioprine is L04AX01 (which corresponds to the Anatomical Group of antineoplastic and immunomodulatory agents; Therapeutic Group: immunosuppressive agents; Pharmacological Group: immunosuppressants; Chemical Subgroup: other immunosuppressants).

Azathioprine-approved indications in transplantation:

Azathioprine is indicated in immunosuppressive regimens as an adjunct to immunosuppressive agents that form the mainstay of treatment (basis immunosuppression).

Azathioprine is available as scored tablets (examples: Imurel® [34], Immufalk® [35], Imuran® [36]) and it can be found also in an oral suspension form.

The tablets are indicated in combination with steroids and/or other immunosuppressive agents to increase the survival in different SOT and to reduce the need for steroids in kidney transplant recipients. The specific indication for each type of SOT should be consulted in the technical data sheet of each product; Imurel®, for example, is indicated in kidney, liver and heart transplantation, while Immufalk® product information includes also an indication for lung transplantation.

The product information for the oral suspension form (Jayempi® [37]) states that it is indicated in combination with other immunosuppressive agents (usually corticosteroids) for the prophylaxis of transplant rejection in patients receiving allogenic kidney, liver, heart, lung or pancreas transplants.

Table 4 contains a review of approved indications for antimetabolites in SOT.

Table 4. Approved indications for antimetabolites in transplantation.

	MPA					Azathioprine	
	MMP			MPS			
Kidney	Hard Capsules (CellCept®, Europe, USA)	Film-Coated Tablets (CellCept®, Europe, USA)	Powder for Oral Suspension (CellCept®, Europe, USA)	Powder for Concentrate for Infusion (CellCept®, Europe, USA)	Delayed-Release Tablets (Myfortic®, Europe, USA)	Scored Tablets (Imurel®, Europe, Immufalk®, Europe, Imuran®, Europe, USA)	Oral Suspension (Jayempi®, Europe)
	Europe: 1 (adult, pediatric) USA: 2 (adult, pediatric recipients ≥ 3 months of age)	Europe: 1 (adult, pediatric) USA: 2 (adult, pediatric recipients ≥ 3 months of age)	Europe: 1 (adult, pediatric) USA: 2 (adult, pediatric recipients ≥ 3 months of age)	Europe: 1 (adult) USA: 2 (adult, pediatric recipients ≥ 3 months of age)	Europe: 1 (adult) USA: 2 (adult, pediatric recipients ≥ 3 months of age)	Europe: 1 (adult) USA: 1 (adult, pediatric recipients ≥ 5 years of age who are at least 6 months post kidney transplant)	Europe: 2 (*) USA: 3 (*)
Liver	Europe: 1 (*) USA: 2 (adult, pediatric recipients ≥ 3 months of age)	Europe: 1 (*) USA: 2 (adult, pediatric recipients ≥ 3 months of age)	Europe: 1 (*) USA: 2 (adult, pediatric recipients ≥ 3 months of age)	Europe: 1 (adult) USA: 2 (adult, pediatric recipients ≥ 3 months of age)	Europe: OFF-LABEL USA: OFF-LABEL	Europe: 2 (*) USA: OFF-LABEL	Europe: 2 (*) USA: OFF-LABEL
Heart	Europe: 1 (*) USA: 2 (adult, pediatric recipients ≥ 3 months of age)	Europe: 1 (*) USA: 2 (adult, pediatric recipients ≥ 3 months of age)	Europe: 1 (*) USA: 2 (adult, pediatric recipients ≥ 3 months of age)	Europe: OFF-LABEL USA: 2 (adult)	Europe: OFF-LABEL USA: OFF-LABEL	Europe: 2 (*) USA: OFF-LABEL	Europe: 2 (*) USA: OFF-LABEL

Table 4. Cont.

	MPA					Azathioprine	
	MMP		MPS		Azathioprine		
	Hard Capsules (CellCept [®] , Europe, USA)	Film-Coated Tablets (CellCept [®] , Europe, USA)	Powder for Oral Suspension (CellCept [®] , Europe, USA)	Powder for Concentrate for Infusion (CellCept [®] , Europe, USA)	Delayed-Release Tablets (Myfortic [®] , Europe, USA)	Scored Tablets (Imurek [®] , Europe, Imuran [®] , Europe, USA)	Oval Suspension (Imurek [®] , Europe)
Long	Europe: OFF-LABEL	Europe: OFF-LABEL	Europe: OFF-LABEL	Europe: OFF-LABEL	Europe: OFF-LABEL	Europe: 2 (1) ^a	Europe: 2 (1) ^a
	USA: OFF-LABEL	USA: OFF-LABEL	USA: OFF-LABEL	USA: OFF-LABEL	USA: OFF-LABEL	USA: OFF-LABEL	USA: OFF-LABEL
Pancreas	Europe: OFF-LABEL	Europe: OFF-LABEL	Europe: OFF-LABEL	Europe: OFF-LABEL	Europe: OFF-LABEL	Europe: OFF-LABEL	Europe: 2 (1) ^a
	USA: OFF-LABEL	USA: OFF-LABEL	USA: OFF-LABEL	USA: OFF-LABEL	USA: OFF-LABEL	USA: OFF-LABEL	USA: OFF-LABEL

MPA: mycophenolic acid; MMP: mycophenolate mofetil; MPS: mycophenolate sodium. ^a Age group not specified. 1: In combination with cyclosporin and corticosteroids, it is indicated for the prophylaxis of acute transplant rejection. 2: Prophylaxis of organ rejection in combination with other immunosuppressants. 3: As an adjunct for the prevention of rejection in renal homotransplantation.

3.3. m-TOR Inhibitors

3.3.1. Sirolimus

The ATC classification code for sirolimus is L04AA10 (which corresponds to the Anatomical Group of antineoplastic and immunomodulatory agents; Therapeutic Group: immunosuppressive agents; Pharmacological Group: immunosuppressants; Chemical Subgroup: selective immunosuppressants).

Sirolimus-approved indications in transplantation:

Sirolimus (Rapamune[®] [38,39]) is indicated for the prophylaxis of organ rejection in adult patients at low to moderate immunological risk when receiving a renal transplant. The product information recommends using sirolimus initially in combination with cyclosporin and corticosteroids for 2 to 3 months.

3.3.2. Everolimus

The ATC classification code for everolimus is L04AA18 (which corresponds to the Anatomical Group of antineoplastic and immunomodulatory agents; Therapeutic Group: immunosuppressive agents; Pharmacological Group: immunosuppressants; Chemical Subgroup: selective immunosuppressants).

Everolimus-approved indications in transplantation:

In Europe, everolimus (Certican[®] [40]) is indicated for the prophylaxis of organ rejection in adult patients who undergo a kidney, liver or heart transplantation. For kidney or heart transplantation, it is only indicated for adult patients at low to moderate immunological risk. These organ receptors should also be treated in combination with cyclosporin and corticosteroids. When everolimus is used for the prophylaxis of organ rejection in liver transplantation, the product information indicates that the m-TOR inhibitor should be prescribed in combination with tacrolimus and corticosteroids.

Similarly, in the USA everolimus (Zortress[®] [41]) has indication for the prophylaxis of organ rejection in adult patients receiving a kidney transplant if it is to be considered a low to moderate immunologic risk or in liver transplant. Nevertheless, the FDA does not include the indication for heart transplantation.

For a summary of m-TOR inhibitors' approved indications in SOT, see Table 5.

Table 5. Approved indications for mTOR inhibitors in transplantation.

	Sirolimus	Everolimus	
	Coated Tablets (Rapamune®-Europe, USA)	Oral Solution (Rapamune®-Europe, USA)	Tablets (Certican®-Europe, Zortress®-USA)
Kidney	Europe: 1 (adult) USA: 1 (adult, pediatric recipients ≥13 years of age)	Europe: 1 (adult) USA: 1 (adult, pediatric recipients ≥13 years of age)	Europe: 1 (adult patients at low to moderate immunological risk) USA: 1 (adult)
Liver	No data	No data	Europe: 1 (adult) USA: 1 (adult)
Heart	No data	No data	Europe: 1 (adult patients at low to moderate immunological risk)

1: Prophylaxis of acute transplant rejection in combination with other immunosuppressants.

3.4. Corticosteroids

3.4.1. Prednisone

The ATC classification code for prednisone is H02AB07 (which corresponds to the Anatomical Group of systemic hormonal preparations excluding sex hormones and insulins; Therapeutic Group: corticosteroids for systemic use; Pharmacological Group: corticosteroids for systemic use, plain; Chemical Subgroup: glucocorticoids).

Prednisone-approved indications in transplantation:

Prednisone has indication for use in organ transplantation. The product information and package insert do not generally specify the SOT type. The FDA reports that for kidney and heart transplantation, the delayed-release formulation should be specifically prescribed.

3.4.2. Prednisolone

The ATC classification code for prednisolone is H02AB06 (which corresponds to the Anatomical Group of systemic hormonal preparations excluding sex hormones and insulins; Therapeutic Group: corticosteroids for systemic use; Pharmacological Group: corticosteroids for systemic use, plain; Chemical Subgroup: glucocorticoids).

Prednisolone-approved indications in transplantation:

It has indication for use in acute or chronic SOT rejection; although, the product information does not specify the SOT type.

3.4.3. Methylprednisolone

The ATC classification code for methylprednisolone is H02AB04 (which corresponds to the Anatomical Group of systemic hormonal preparations excluding sex hormones and insulins; Therapeutic Group: corticosteroids for systemic use; Pharmacological Group: corticosteroids for systemic use, plain; Chemical Subgroup: glucocorticoids).

Methylprednisolone-approved indications in transplantation:

It could be prescribed for the treatment of acute transplant rejection. Therefore, it is not one of the drugs included in the maintenance immunosuppressive therapy as per se, in contrast with the other drugs listed earlier.

4. Discussion

Not all drugs used as immunosuppressive therapy have an indication in all types of SOT. One of the reasons for this is the lack of information from clinical trials demonstrating their efficacy and supporting their use for that particular type of transplantation. Therefore, it is necessary to use them off-label on many occasions [2].

The off-label term refers to any intentional use of an authorized product not covered by the terms of its marketing authorization. Some examples for this include the use of a

medicine for an unapproved indication (e.g., life-threatening conditions where physicians may consider that a drug prescription, that is logical and available, is justified regardless of whether it is approved by the regulatory agency for that specific condition or not) and also its use in an unapproved age group, dosage or route of administration [42,43].

Another issue that should be noted is the variability in the access to these drugs depending on the geographic area. In the USA, drug access depends on the approved indications by the FDA and each person's health insurance provider. This latter factor is a major source of disparity, as many health insurers deny the access to drugs when the indication for which they are prescribed is not listed in the FDA's label [44,45]. This issue is particularly sensitive in those SOT modalities, such as lung transplantation, which are not listed under the "Indications and Usage" heading of FDA labeling. In this context, pharmacoeconomics studies have been conducted to show the benefits of extending medical coverage in terms of access to medication for transplant recipients in the USA [46].

In our work, we have provided a general overview about the approved indications of different drugs used in immunosuppressive maintenance therapy in SOT.

Previous reports showed quite considerable off-label use of immunosuppressive maintenance medication in SOT recipients, ranging from 16.5% in liver transplant recipients but reaching up to over 65% in lung transplant recipients [44]. Although there is a recent consensus document on the subject [2], the reality is that access to immunosuppressants depends on each country's regulation and healthcare system. In this way, it becomes clear that many times it is necessary in clinical practice to use an immunosuppressant's off-label prescription for SOT.

Although different authors have already highlighted these difficulties associated with off-label use of medication in the past [47–49], it seems complex to put forward proposals for addressing these differences. When including an indication for the use of a drug in its technical data sheet, the availability of clinical trial results that support its efficacy and safety are important. As previously mentioned, clinical trials in the SOT area are scarce and, as a result, many of the medications that are usually used do not have a specific indication in all SOT modalities. This fact is particularly noteworthy in lung, pancreas or intestine transplants, owing to the smaller number of people receiving these allografts compared to other types of SOT. As an example of this situation during 2022, approximately 6,784 lung transplants were performed, along with 2,026 pancreas transplants and 170 intestine transplants (information of 91 member states on organ transplantation activities, which makes up a 75% of the global population) [50].

The one thing that is fundamental and that becomes evident is that education of healthcare professionals in the off-label use of medication and its implications must be a key element for a rational and responsible drug prescription.

5. Conclusions

The off-label use of medication should be taken into account by healthcare professionals with prescriptive competencies. Therefore, medical doctors should become familiar with this type of prescription and be aware of its characteristics.

Those physicians professionally trained in the field of medicines, such as clinical pharmacologists, can be considered as a reference in those situations where different therapeutic alternatives need to be evaluated and when an individualized assessment of a patient's pharmacological treatment is required, including those where the off-label prescription of a drug is being considered [51].

An example of such situations occurs after SOT, where different immunosuppressive medications are routinely prescribed off-label, as we describe in this text.

Author Contributions: Conceptualization, methodology, investigation and writing—original draft preparation, R.N.-A.; review and editing, M.d.M.G.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: All data analyzed during this study are included in this article.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Raghu, V.K.; Vetterly, C.G.; Horslen, S.P. Immunosuppression Regimens for Intestinal Transplantation in Children. *Paediatr. Drugs* **2022**, *24*, 365–376. [CrossRef] [PubMed]
2. Nelson, J.; Alvey, N.; Bowman, L.; Schulte, J.; Segovia, M.C.; McDermott, J.; Te, H.S.; Kapila, N.; Levine, D.J.; Gottlieb, R.L.; et al. Consensus recommendations for use of maintenance immunosuppression in solid organ transplantation: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society of Transplantation, and International Society for Heart and Lung Transplantation: An executive summary. *Pharmacotherapy* **2022**, *42*, 594–598. [CrossRef] [PubMed]
3. Lentine, K.L.; Smith, J.M.; Miller, J.M.; Bradbrook, K.; Larkin, L.; Weiss, S.; Handarova, D.K.; Temple, K.; Israeni, A.K.; Snyder, J.J. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Kidney. *Am. J. Transplant.* **2023**, *23* (Suppl. 1), S21–S120. [CrossRef] [PubMed]
4. Kwong, A.J.; Ebel, N.H.; Kim, W.R.; Lake, J.R.; Smith, J.M.; Schladt, D.P.; Schnelling, E.M.; Handarova, D.; Weiss, S.; Cafarella, M.; et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Liver. *Am. J. Transplant.* **2023**, *23* (Suppl. 1), S178–S263. [CrossRef] [PubMed]
5. Colvin, M.M.; Smith, J.M.; Ahn, Y.S.; Messick, E.; Lindblad, K.; Israeni, A.K.; Snyder, J.J.; Cafarella, B.L. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Heart. *Am. J. Transplant.* **2023**, *23* (Suppl. 1), S300–S378. [CrossRef] [PubMed]
6. Valapour, M.; Lohr, C.J.; Schladt, D.P.; Smith, J.M.; Goff, R.; Mupfudzwe, T.G.; Swanner, K.; Gauntt, K.; Snyder, J.J. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Lung. *Am. J. Transplant.* **2023**, *23* (Suppl. 1), S379–S442. [CrossRef]
7. Kandasamy, R.; Stock, P.G.; Miller, J.M.; White, J.; Booker, S.E.; Israeni, A.K.; Snyder, J.J. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Pancreas. *Am. J. Transplant.* **2023**, *23* (Suppl. 1), S121–S177. [CrossRef]
8. Horslen, S.; Smith, J.; Weaver, T.; Cafarella, M.; Foutz, J. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Intestine. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Intestine. *Am. J. Transplant.* **2022**, *22* (Suppl. 2), 310–349. [CrossRef] [PubMed]
9. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Available online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dat/index.cfm> (accessed on 31 October 2023).
10. European Medicines Agency Website. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> (accessed on 31 October 2023).
11. CIMA Website. Available online: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (accessed on 31 October 2023).
12. WHO's Website. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification. Available online: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification#:~:text=In%20the%20Anatomical%20Therapeutic%20Chemical,groups%20at%20five%20different%20levels> (accessed on 31 October 2023).
13. Advagraf®—EPAR—Product Information (First Published: 19/05/2009, Last Updated: 15/11/2022). Summary of Product Characteristics. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information_en.pdf (accessed on 21 May 2023).
14. Tacforius®—EPAR—Product Information (First Published: 26/01/2018, Last Updated: 10/01/2023). Summary of Product Characteristics. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tacforius-epar-product-information_en.pdf (accessed on 21 May 2023).
15. Drugs@FDA Website. Astagraf XL®—Labeling-Package Insert (Revised: November 2022). Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/050708s054,050709s047,204096s010lbl.pdf (accessed on 19 August 2023).
16. Astagraf® Package Insert. Astellas Pharma US, Inc. (Reviewed December 2015). Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204096s003s004lbl.pdf (accessed on 21 May 2023).
17. Envarsus®—EPAR—Product Information (First Published: 31/07/2014, Last Updated: 23/01/2023). Summary of Product Characteristics. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/envarsus-epar-product-information_en.pdf (accessed on 21 May 2023).
18. Drugs@FDA Website. Envarsus®—Labeling-Package Insert (Revised: December 2018). Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206406s007lbl.pdf (accessed on 21 May 2023).
19. Prograf®—Product Information (Date of Text Revision: October 2022). Available online: https://cima.aemps.es/cima/doc/html/fi/63189/FT_63189.html (accessed on 21 May 2023).
20. Drugs@FDA Website. Prograf®—Labeling-Package Insert (Revised: November 2022). Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/050708s054,050709s047,204096s010lbl.pdf (accessed on 21 May 2023).
21. Prograf®—Product Information (Date of Text Revision: October 2022). Available online: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/fi/61004/FT_61004.pdf (accessed on 21 May 2023).
22. Modigraf®—EPAR—Product Information (First Published: 12/06/2009, Last Updated: 15/11/2022). Summary of Product Characteristics. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/modigraf-epar-product-information_en.pdf (accessed on 21 May 2023).
23. Drugs@FDA Website. Prograf® Labeling-Package Insert. Astellas Pharma US, Inc. (Revised: July 2021). Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/050708s053,050709s045,210115s05lbl.pdf (accessed on 21 May 2023).

24. News & Events for Human Drugs—The U.S. Food and Drug Administration (FDA). Available online: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-new-use-transplant-drug-based-real-world-evidence> (accessed on 21 May 2023).
25. Sandimmune®—Product Information (Capsules, Oral Solution, Solution for Infusion). Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sandimmune-article-30-referral-annex-iii_en.pdf (accessed on 19 August 2023).
26. Sandimmune®—Product Information. Available online: Through the online drug information center from the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices: CIMA Website. (Date of Text Revision: May 2023). Available online: https://cima.aempues.cima/pdfs/es/ft/56798/FT_56798.pdf (accessed on 19 August 2023).
27. Sandimmune Neoral®—Product Information (Date of Text Revision: May 2023). Access through the Online Drug Information Center from the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices: CIMA Website. Available online: https://cima.aempues.cima/pdfs/es/ft/60320/FT_60320.pdf (accessed on 19 August 2023).
28. Sandimmune®Package Insert. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050573s039/050574s047/050625s053lbl.pdf (accessed on 19 August 2023).
29. Neoral®Package Insert. Novartis Pharmaceuticals Corporation (reviewed September 2009). Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/050715s035/050716s038lbl.pdf (accessed on 19 August 2023).
30. CellCept®—EPAR—Product Information (First Published: 27/10/2009; Last Updated: 17/03/2023). Summary of Product Characteristics. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/celcept-epar-product-information_en.pdf (accessed on 19 August 2023).
31. Drug@FDA Website. CellCept®—Labeling-Package Insert (Revised: August 2022). Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/050723s050/050723s050/050758s048/050799s055lbl.pdf (accessed on 19 August 2023).
32. Myfortic®—Product Information (Date of Text Revision: May 2023). Access through the Online Drug Information Center from the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices: CIMA Website. Available online: https://cima.aempues.cima/pdfs/es/ft/66140/FT_66140.html.pdf (accessed on 19 August 2023).
33. Drug@FDA Website. Myfortic®—Labeling-Package Insert (Revised: March 2022). Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/050791s035lbl.pdf (accessed on 19 August 2023).
34. Imurel®—Product Information (Date of Text Revision: March 2012). Access through the Online Drug Information Center from the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices: CIMA Website. Available online: https://cima.aempues.cima/pdfs/es/ft/50043/FT_50043.html.pdf (accessed on 20 August 2023).
35. Immufalk®—Product Information (Date of Text Revision: June 2021). Access through the Online Drug Information Center from the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices: CIMA Website. Available online: https://cima.aempues.cima/pdfs/es/ft/78164/FT_78164.html.pdf (accessed on 20 August 2023).
36. Drug@FDA Website. Imuran®—Labeling-Package Insert (Revised: December 2018). Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/016324s039lbl.pdf (accessed on 20 August 2023).
37. Jayempi®—EPAR—Product Information (First Published: 23/06/2021; Last Updated: 02/03/2022). Summary of Product Characteristics. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jayempi-epar-product-information_en.pdf (accessed on 20 August 2023).
38. Rapamune®—EPAR—Product Information (First published: 16/06/2008; Last updated: 25/07/2022). Summary of Product Characteristics. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rapamune-epar-product-information_en.pdf (accessed on 20 August 2023).
39. Drug@FDA Website. Rapamune®—Labeling-Package Insert (Revised: August 2022). Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021083s069s070/021110s087s098lbl.pdf (accessed on 20 August 2023).
40. Certican®—Product Information (Date of Text Revision: June 2022). Access through the Online Drug Information Center from the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices: CIMA Website. Available online: https://cima.aempues.cima/pdfs/es/ft/66006/66006_ft.pdf (accessed on 20 August 2023).
41. Drug@FDA Website. Zortane®—Labeling-Package Insert (Revised: January 2018). Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021546s021lbl.pdf (accessed on 20 August 2023).
42. Off-Label Use Definition at the European Medicines Agency (EMA) Website. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/label-use> (accessed on 20 August 2023).
43. Wittich, C.M.; Burke, C.M.; Lanier, W.L. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin. Proc.* **2012**, *87*, 982–990. [CrossRef]
44. Potter, L.M.; Maldonado, A.Q.; Lentine, K.L.; Schnitzler, M.A.; Zhang, Z.; Hess, G.P.; Garrity, E.; Kasikre, B.L.; Axelrod, D.A. Transplant recipients are vulnerable to coverage denial under Medicare Part D. *Am. J. Transplant.* **2010**, *18*, 1502–1509. [CrossRef]
45. Krist, J.C.; Alloway, R.R.; Woodle, E.S. Off-Label Use of Immunosuppressive Agents in Solid Organ Transplantation. In *Textbook of Organ Transplantation*; Kirk, A.D., Knechtle, S.J., Larsen, C.P., Madsen, J.C., Pearson, T.C., Webber, S.A., Eds.; Wiley: Hoboken, NJ, USA, 2014. [CrossRef]
46. Kadatz, M.; Gill, J.S.; Gill, J.; Formica, R.N.; Klarerbach, S. Economic Evaluation of Extending Medicare Immunosuppressive Drug Coverage for Kidney Transplant Recipients in the Current Era. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2020**, *31*, 218–228. [CrossRef]

47. Gazarian, M.; Horton, D.B.; Carleton, B.; Kirshaw, A.C.; Bushnell, G.A.; Czaja, A.S.; Durrieu, G.; Gorman, E.F.; Titievsky, L.; Zito, J.; et al. Optimizing therapeutic decision-making for off-label medicines use: A scoping review and consensus recommendations for improving practice and research. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2023, 32, 1200–1222. [CrossRef] [PubMed]
48. Russ, C.M.; Öz, B.E.; Jitka, G.; Miklos, A.; Bárta, M.G.; Imre, S. Off-Label Medication: From a Simple Concept to Complex Practical Aspects. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 10447. [CrossRef] [PubMed]
49. Stafford, R.S. Regulating off-label drug use—Rethinking the role of the FDA. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358, 1427–1429. [CrossRef] [PubMed]
50. Newsletter Transplant. International Figures on Donation and Transplantation 2022. EDQM—Volume 28, 2023. Available at ONT-WHO Global Observatory on Donation and Transplantation Website. Available online: <https://www.transplant-observatory.org/download/newsletter-transplant-2023/> (accessed on 11 January 2024).
51. Gómez-Outes, A.; Sancho-López, A.; Carcas Sansan, A.J.; Avendaño-Solá, C. Clinical research and drug regulation in the challenging times of individualized therapies: A pivotal role of Clinical Pharmacology. *Pharmacol. Res.* 2024, 199, 107045. [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

