



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

**Modelos farmacocinéticos poblacionales de sirolimus en pacientes trasplantados renales: Revisión sistemática**

Population pharmacokinetics models of sirolimus in renal transplant patients: A systematic review

María Remedios Candela-Boix<sup>1</sup>, Amelia Ramón-López<sup>2</sup>, Ricardo Nalda-Molina<sup>2</sup>, Marcos Díaz-González<sup>3</sup>, Silvia Márquez-Megías<sup>4</sup>, Patricio Más-Serrano<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario, Elda (Alicante). España. <sup>2</sup>Departamento de Ingeniería, Facultad de Farmacia, Universidad Miguel Hernández de Elche. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante. España. <sup>3</sup>Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante. España. <sup>4</sup>Departamento de Ingeniería, Facultad de Farmacia, Universidad Miguel Hernández de Elche (Alicante). España.

**Autor para correspondencia**

Amelia Ramón López  
 Ctra. Alicante-Valencia, km 87 s/n  
 03012 Alicante. España.

Correo electrónico:  
 aramon@umh.es

Recibido el 16 de junio de 2021;  
 aceptado el 1 de agosto de 2021.  
 DOI: 10.7399/fh.11771

**Cómo citar este trabajo**

Candela-Boix MR, Ramón-López A, Nalda-Molina R, Díaz-González M, Márquez-Megías S, Más-Serrano P. Modelos farmacocinéticos poblacionales de sirolimus en pacientes trasplantados renales: Revisión sistemática. Farm Hosp. 2021;45(Supl 1):S77-83

**Resumen**

**Objetivo:** Sirolimus es un fármaco utilizado en los esquemas terapéuticos inmunosupresores en pacientes con trasplante renal. La elevada variabilidad farmacocinética de sirolimus hace que la monitorización farmacocinética y la individualización posológica de la terapia inmunosupresora sea un proceso crucial para conseguir mejores resultados de eficacia. La disponibilidad de un modelo farmacocinético poblacional permite realizar un mejor ajuste farmacocinético de las concentraciones plasmáticas de sirolimus y así conseguir un mayor beneficio clínico.

**Método:** Se realizó un análisis sistemático de la literatura disponible en las bases de datos Medline, Embase y Scopus para identificar y posteriormente analizar los modelos farmacocinéticos poblacionales de sirolimus administrado por vía oral en pacientes adultos con trasplante renal. Se utilizaron como descriptores MeSH: kidney transplantation, pharmacokinetic and sirolimus. De cada artículo seleccionado se evaluó: la población a estudio, el esquema de tratamiento inmunosupresor, los tiempos de muestreo de las extracciones de sangre, las covariables analizadas, el tipo de modelo farmacocinético, el programa informático utilizado, los parámetros farmacocinéticos estimados, la variabilidad interindividual de

**Abstract**

**Objective:** Sirolimus is used in the immunosuppressive therapeutic treatment of kidney transplant patients. The high pharmacokinetic variability of sirolimus makes pharmacokinetic monitoring and dosage individualization of immunosuppressive therapy a key process to achieve better efficacy results. The availability of a population pharmacokinetic model can be used to provide better pharmacokinetic adjustment of plasma concentrations of sirolimus and thus achieve greater clinical benefit.

**Method:** We conducted a systematic review of the literature available in the Medline, Embase, and Scopus databases to identify and subsequently analyze population pharmacokinetic models of orally administered sirolimus in adult patients after kidney transplant. The descriptors used MeSH were kidney transplantation, pharmacokinetics, and sirolimus. The following variables from the selected studies were assessed: study population, immunosuppressive treatment, blood sampling times, covariates analyzed, type of pharmacokinetic model, computer software used, estimated pharmacokinetic parameters, interindividual variability of pharmacokinetic parameters, residual variability and mathematical equations of the pharmacokinetic model.

**PALABRAS CLAVE**

Trasplante renal; Farmacocinética; Sirolimus; Monitorización terapéutica; Dosificación de medicamentos; Farmacocinética poblacional.

**KEYWORDS**

Kidney transplant; Pharmacokinetics; Sirolimus; Drug monitoring; Drug dosage calculations; Population pharmacokinetics.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
 Articles published in this journal are licensed with a  
 Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
 La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
 ni tampoco por la publicación de sus artículos.

los parámetros farmacocinéticos, la variabilidad residual y las ecuaciones matemáticas del modelo farmacocinético.

**Resultados:** Se obtuvieron un total de 548 resultados, excluyendo 175 registros tras identificarse en más de una base de datos. Finalmente se seleccionaron siete artículos que cumplían los criterios de inclusión. La mayoría de los modelos farmacocinéticos encontrados siguen un modelo bicompartimental. Covariables como edad, peso, función hepática, exposición y dosis de ciclosporina, dosis de sirolimus, polimorfismos genéticos del CYP3A5, creatinina sérica y tratamiento concomitante explican la variabilidad interindividual de sirolimus.

**Conclusiones:** El modelo bicompartimental fue el modelo farmacocinético de elección en la mayoría de los estudios seleccionados. La variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos de sirolimus se explica por variables demográficas, clínicas, genéticas y bioquímicas. La disponibilidad de modelos farmacocinéticos de sirolimus permiten individualizar la terapia en pacientes con trasplante renal.

## Introducción

El trasplante renal es la terapia indicada en la enfermedad renal terminal<sup>1</sup>. Los pacientes sometidos a trasplante renal requieren tratamiento con terapia inmunosupresora con el objetivo de prevenir el rechazo agudo y la pérdida del aloinjerto. Es importante un seguimiento estrecho del tratamiento inmunosupresor de los pacientes tras la intervención, ya que los hacen más susceptibles a infecciones, neoplasias malignas o enfermedades cardiovasculares, así como la monitorización de las comorbilidades relacionadas con la enfermedad renal de base<sup>2</sup>.

Los principales agentes inmunosupresores que se utilizan en combinación en esquemas terapéuticos son los glucocorticoides, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, everolimus, tacrolimus o sirolimus. El tratamiento farmacológico habitual está basado en una combinación de fármacos inmunosupresores de diferente mecanismo de acción<sup>3,4</sup>. Esta estrategia minimiza la morbilidad y la mortalidad asociadas con cada tipo de fármaco a la vez que potencia la eficacia general. Dichos esquemas pueden variar según las características del paciente, el centro de trasplante o el área geográfica.

Sirolimus es un fármaco con una elevada variabilidad farmacocinética, lo que conlleva grandes diferencias en la exposición al fármaco en pacientes que reciben una misma dosis<sup>5</sup>. En este contexto, la individualización posológica de la terapia inmunosupresora en base a la monitorización farmacocinética es un proceso clave y necesario para conseguir los mejores resultados de eficacia y seguridad, evitando el rechazo agudo, minimizando los efectos adversos derivados del tratamiento y controlando otros factores que alteran el perfil farmacocinético de los fármacos como son las interacciones, la falta de adherencia al tratamiento o los polimorfismos genéticos.

De hecho, la exposición a sirolimus está estrechamente asociada tanto a la eficacia como a la aparición de efectos secundarios<sup>6</sup>. Esta relación entre grado de exposición al fármaco y seguridad y eficacia requieren una estrecha monitorización de las concentraciones plasmáticas de sirolimus. Conocer los factores que afectan a la variabilidad farmacocinética interindividual de sirolimus es importante para poder conseguir individualizar de forma óptima la terapia farmacológica. En este sentido, la disponibilidad de un modelo farmacocinético poblacional de sirolimus permite mediante metodología bayesiana calcular los parámetros farmacocinéticos individuales y poder realizar un ajuste farmacocinético individualizado de la pauta posológica de sirolimus y así conseguir una mayor efectividad de la terapia, con menor índice de rechazos y la mínima toxicidad posible.

El objetivo del presente estudio es realizar una revisión sistemática de la literatura científica publicada sobre los modelos farmacocinéticos poblacionales disponibles de sirolimus en pacientes trasplantados renales.

## Métodos

Se diseñó un estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los artículos científicos encontrados mediante revisión sistemática. Los datos se obtuvieron de la consulta directa a través de internet a las siguientes bases de datos: Medline (vía Pubmed), Embase y Scopus.

Se definieron los términos de la búsqueda bibliográfica por consulta al *Thesaurus* desarrollado por la U. S. National Library of Medicine. Se consideraron adecuados como descriptores MeSH: kidney transplantation,

**Results:** A total of 548 results were obtained, excluding 175 records that were identified in more than one database. Finally, seven articles that met the inclusion criteria were selected. Most of the pharmacokinetic models found fit a two-compartment model. The interindividual variability of sirolimus was explained by covariates such as age, weight, liver function, cyclosporine exposure and dose, sirolimus doses, CYP3A5 genetic polymorphisms, serum creatinine, and concomitant treatment.

**Conclusions:** The two-compartment model was the pharmacokinetic model of choice in most of the selected studies. The interindividual variability of the pharmacokinetic parameters of sirolimus is explained by demographic, clinical, genetic, and biochemical variables. The availability of pharmacokinetic models of sirolimus can assist in optimizing therapy in patients after kidney transplant.

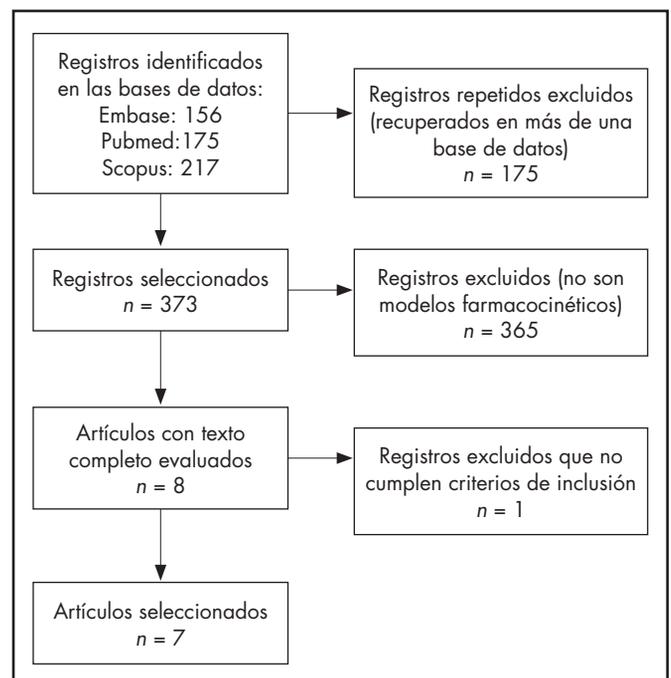
pharmacokinetics and sirolimus. La ecuación de búsqueda final se desarrolló para su utilización en la base de datos Medline, vía Pubmed mediante la utilización de operadores booleanos:

*(("sirolimus"[MeSH Terms] OR "sirolimus"[Title/Abstract]) AND ("Pharmacokinetics"[MeSH Terms] OR "Pharmacokinetic"[Title/Abstract]) AND ("Kidney Transplantation"[MeSH Terms] OR "Kidney Transplantation"[Title/Abstract]))*

Esta estrategia se desarrolló para su empleo en las otras bases de datos consultadas. La búsqueda se realizó hasta mayo de 2021. Además, se revisaron los artículos científicos referenciados por los estudios seleccionados con la búsqueda final con el fin de reducir los posibles sesgos de publicación. Si se encontró algún estudio por esta vía, se incluyó como búsqueda manual.

Los criterios de inclusión de los artículos que se analizaron fueron: trabajos originales que respondieran a los objetivos de la búsqueda (modelos farmacocinéticos poblacionales de sirolimus vía oral en pacientes adultos con trasplante renal), publicados en revistas arbitradas por pares y escritos en inglés y en español. Además, se incluyeron aquellos artículos que pudieron recuperarse en texto completo. Asimismo, se excluyeron aquellos trabajos cuya población a estudio fueran pacientes pediátricos o no estu-

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos.



vieran realizados en humanos. También se excluyeron las comunicaciones a congresos para evitar posibles duplicidades.

Las variables estudiadas de los artículos seleccionados fueron: población a estudio, esquema de tratamiento inmunosupresor, tiempo postrasplante, tiempos de muestreo de las extracciones de sangre, covariables analizadas, tipo de modelo farmacocinético, programa informático utilizado, parámetros farmacocinéticos estimados (error estándar relativo), variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos, variabilidad residual y ecuaciones matemáticas del modelo farmacocinético.

## Resultados

Tras la búsqueda en las tres bases de datos, se obtuvieron un total de 548 resultados. Se excluyeron 175 registros tras identificarse en más de

una base de datos. Finalmente se evaluaron ocho artículos, de los cuales se excluyó uno por tratarse de un modelo farmacocinético de sirólimus como metabolito de temsirólimus intravenoso (Figura 1). No se obtuvieron resultados de la búsqueda manual.

Las características de los estudios revisados se resumen en la tabla 1. De los siete estudios seleccionados por cumplir los criterios de inclusión, cinco fueron estudios retrospectivos (Wang *et al.*<sup>8</sup>, Golubovic *et al.*<sup>7</sup>, Dansirikul *et al.*<sup>12</sup>, Zimmerman *et al.*<sup>9</sup> y Jiao *et al.*<sup>10</sup>) y el resto prospectivos. Los trabajos realizados por Jiao *et al.*<sup>10</sup>, Wang *et al.*<sup>8</sup> y Ferron *et al.*<sup>13</sup> fueron multicéntricos y el resto unicéntricos.

De los estudios prospectivos, Ferron *et al.*<sup>13</sup> realizaron un ensayo fase I, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se evaluó la influencia de la dosis en la farmacocinética de sirólimus (dosis única de

**Tabla 1.** Características de los artículos seleccionados en la revisión sistemática

Autor/Año	Población	Esquema IS	Muestras	Covariables	Modelo	Programa
Golubovic <i>et al.</i> <sup>7</sup> 2019	n = 25	SIR + MM + CO	n = 250 valle	Edad, peso, Crs, HTO, PT, CT, TG, AST, ALT, FA, dosis MM, dosis CO, género, OD, diálisis pre-tx	BIC	Nonmem
Wang <i>et al.</i> <sup>8</sup> 2016	n = 22 (Sanos) n = 105 (Tx renal)	Datos obtenidos de tres estudios. 1) Ensayo biodisponibilidad en sanos: SIR cápsulas/solución oral 2) Ensayo fase II: SIR + CsA + CO vs AZA + CsA + co 3) Estudio postcomercialización: SIR	n = 623 1) Valle y 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 48, 72, 96, 120, 144 h postdosis 2) Valle en sem. 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 tras primera dosis 3) Valle en sem. 1, 4, 8, 12 tras primera dosis	Edad, peso, talla, IMC, género, población, dosis CsA, Cp CsA, BUN, Crs, ALT, Brs	BIC	Nonmem
Zimmerman <i>et al.</i> <sup>9</sup> 2016	n = 27	SIR No especifican esquema	n = 83 Valle (Alguna muestra 2-3 h postdosis)	Edad, peso, Crs, HTO, género, raza, presencia ≥ 1 medicamento que interaccione con SIR	BIC	Nonmem
Zhen Jiao <i>et al.</i> <sup>10</sup> 2009	n = 112	SIR + CsA + CO durante 3 meses y después dos grupos: reducción CsA (Fase I) o retirada CsA (Fase II)	n = 804 - Valle: 7-10 días post primera dosis - Valle: mes. 1, 3, 6, 9, 12 y si sospecha de rechazo agudo - Valle semanal durante la reducción dosis CsA	Edad, peso, talla, SC, IMC, días post-tx, dosis SIR, dosis CsA, Cp CsA, HDL, LDL, CT, TG, eritrocitos, leucocitos, HTO, Hb, BUN, Cr, ClCr, ALT, AST, género, OD, comedición	MOC	Nonmem
Djebli <i>et al.</i> <sup>11</sup> 2006	n = 22	SIR + MM + CO	n = 938 - En la semana 1, 2, mes. 1 y 3: Valle, 0,33, 0,66, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6 y 9 h postdosis - En la semana 1 y 2: además post-12 y 24 h	Peso, talla, edad, IMC, sexo, SC, HTO, eritrocitos, Hb, leucocitos, AST, ALT, CT, TG, plaquetas, PT, Alb, U, Crs, genotipos CYP3A5, CYP3A4 y MDR1	BIC	Nonmem
Dansirikul <i>et al.</i> <sup>12</sup> 2005	n = 25	SIR + MM + CO (n = 15) SIR + CsA + CO (n = 3) SIR + TA + CO (n = 4) SIR + CO (n = 2) SIR + MM (n = 1)	n = 315 valle	Edad, Brs, Alb, HTO, peso, días post-tx, género	BIC	PKBUGS/ WinBUGS
Ferron <i>et al.</i> <sup>13</sup> 1996	n = 36	SIR (3 dosis: 3,5,10,15 mg/m <sup>2</sup> ) + CsA (± PRED, AZA)	n = 636 - Día 1: valle y ½, 1, 2, 3, 6, 12 h postdosis - Día 2: valle (excepto algún centro en el día 3 y 5)	Edad, peso, talla, SC, dosis SIR, Cp CsA en el día 1 y centro estudio	BIC	P-Pharm

Alb: albúmina; ALT: alanina transaminasa; AST: aspartato transaminasa; AZA: azatioprina; BIC: bicompartmental; Brs: bilirrubina sérica; BUN: nitrógeno ureico en sangre; ClCr: aclaramiento de creatinina; CO: corticoides; Cp: concentración plasmática; Crs: creatinina sérica; CsA: ciclosporina; CT: colesterol total; FA: fosfatasa alcalina; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTO: hematocrito; IMC: índice de masa corporal; IS: inmunosupresor; LDL: lipoproteínas de baja densidad; MM: micofenolato; MOC: monocompartmental; OD: origen donante; PRED: prednisona; PT: proteínas totales; SC: superficie corporal; SIR: sirólimus; TA: tacrólimus; TG: triglicéridos; U: urea.

sirólimus 3, 5, 10 y 15 mg/m<sup>2</sup>). El objetivo en el estudio de Djebli *et al.*<sup>11</sup> fue evaluar la farmacocinética de sirólimus durante los tres primeros meses postrasplante en el que los datos se recogieron de forma prospectiva, y el análisis se realizó de forma retrospectiva. De los estudios retrospectivos, Jiao *et al.*<sup>10</sup> analizaron los datos de un ensayo clínico no aleatorizado secuenciado en dos fases para evaluar la farmacocinética de sirólimus y la influencia de ciclosporina (Fase 1: reducción de dosis de ciclosporina; Fase 2: interrupción de ciclosporina) durante los 12 primeros meses tras el trasplante. Wang *et al.*<sup>8</sup> describieron la farmacocinética de sirólimus en adultos sanos y pacientes trasplantados renales. Golubovic *et al.*<sup>7</sup>, Dansirikul *et al.*<sup>12</sup> y Zimmerman *et al.*<sup>9</sup> desarrollaron un modelo farmacocinético de sirólimus utilizando datos de la rutina diaria de trabajo obtenidos retrospectivamente.

El perfil de los pacientes del estudio de Jiao *et al.*<sup>10</sup> y Djebli *et al.*<sup>11</sup> incluyó a trasplantados renales *de novo* durante los 12 y 3 meses postrasplante, respectivamente. Sin embargo, en el estudio de Ferron *et al.*<sup>13</sup> se incluyeron pacientes con trasplante estable, función renal comprometida y con alto riesgo de rechazo, y se evaluó la farmacocinética tras la administración de una dosis única de sirólimus. En el estudio de Golubovic *et al.*<sup>7</sup> se incluyeron datos de sirólimus (utilizado como inmunosupresor de segunda línea) determinados durante un año tras el inicio de tratamiento farmacológico, sin especificar el tiempo postrasplante transcurrido. Igualmente, Dansirikul *et al.*<sup>12</sup> y Zimmerman *et al.*<sup>9</sup> incluyeron pacientes muy heterogéneos, con una mediana de tiempo postrasplante de 278 (2 días-10,7 años) y 49 meses (0-202 meses), respectivamente. Wang *et al.*<sup>8</sup> incluyeron voluntarios sanos (estudio biodisponibilidad) y pacientes trasplantados renales (estudio fase II y postcomercialización), sin especificar el tiempo de seguimiento postrasplante.

Los esquemas de inmunosupresión de los pacientes en los estudios fueron heterogéneos y se detallan en la tabla 1. La combinación de tratamientos incluye inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), antimetabolitos (azatioprina, micofenolato) y corticoides. En el estudio de Zimmerman *et al.*<sup>9</sup> no se especificó el esquema inmunosupresor utilizado en los pacientes. El esquema de dosificación de sirólimus y el intervalo terapéutico objetivo descrito en los estudios incluidos fue: Golubovic *et al.*<sup>7</sup>: 12-20 mg el primer día junto con la desescalada simultánea del inhibidor de calcineurina utilizado en primera línea, seguido de 4-8 mg (del segundo al quinto día) y dosis posteriores según concentraciones plasmáticas en valle (8-20 ng/ml); Djebli *et al.*<sup>11</sup>: 15 mg/día el día 1 y 2 postrasplante seguido de 10 mg/día durante 7 días, las siguientes dosis se ajustaron según niveles (10-15 ng/ml); Jiao *et al.*<sup>10</sup>: 6 mg día 1, seguido de 2 mg/día ajustada posteriormente según niveles plasmáticos (6-12 ng/ml); Ferron *et al.*<sup>13</sup>: se evaluaron dosis únicas de 3, 5, 10 y 15 mg/m<sup>2</sup> en pacientes en tratamiento con dosis de ciclosporina en estado estacionario.

En los estudios de Dansirikul *et al.*<sup>12</sup>, Zimmerman *et al.*<sup>9</sup> y Wang *et al.*<sup>8</sup> no se especificó el esquema de dosificación, siendo las dosis reportadas de: 6 ± 3 mg/día (media ± desviación estándar, rango: 2-20 mg/día), 2 mg/día (mediana, rango: 1-6 mg/día) y un rango de dosis de 0,5 a 2 mg/día, respectivamente. El intervalo terapéutico establecido por Dansirikul *et al.*<sup>12</sup> fue entre 4 y 12 µg/l o 12 y 20 µg/l según si el esquema incluía ciclosporina o no. En el estudio de Wang *et al.*<sup>8</sup>, el intervalo terapéutico fue de 4-10 µg/l y en el de Zimmerman *et al.*<sup>9</sup> variaba en función del tiempo postrasplante (0-4 meses postrasplante: 10-15 µg/l; 4-12 meses postrasplante: 16-24 µg/l; > 12 meses postrasplante: 12-20 µg/l).

Los tiempos de muestreo se especifican en la tabla 1. En tres de los estudios<sup>8,11,13</sup> el análisis farmacocinético se realizó a partir de curvas ricas en puntos, mientras que en los cuatro restantes<sup>7,9,10,12</sup>, los modelos farmacocinéticos se desarrollaron a partir de concentraciones extraídas sólo en valle (predosis).

El modelo estructural que mejor ajustaba los datos fue el modelo bicompartimental en seis de los estudios, y solo en el estudio de Jiao *et al.*<sup>10</sup> se utilizó un modelo monocompartimental. El programa utilizado mayoritariamente fue NONMEM® (Icon Development Solutions, Ellicott City, EE. UU.) en cinco de ellos, mientras que Ferron *et al.*<sup>13</sup> utilizaron P-Pharm® (SIMED Scientific Software, Cedex, Francia) y Dansirikul *et al.*<sup>12</sup> utilizaron WinBUGS® (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, Reino Unido).

En la tabla 2 se han extraído los valores típicos de los parámetros farmacocinéticos y el error de estimación de los mismos (error estándar relativo), la variabilidad interindividual, así como la variabilidad residual. En la tabla 3 se muestran las ecuaciones matemáticas con las covariables que explican la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos. Las covariables estudiadas en la mayoría de los estudios fueron edad, peso, género, talla, superficie corporal, índice de masa corporal, colesterol, triglicéridos, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa (AST) y las dosis y exposición de los inmunosupresores concomitantes. Sólo en el trabajo de Djebli *et al.*<sup>11</sup> se incluyeron los polimorfismos genéticos del CYP3A4, CYP3A5 y MDR1 como covariables. El modelo de Golubovic *et al.*<sup>7</sup> muestra que el aclaramiento aparente (Cl/F, F = biodisponibilidad) de sirólimus está influenciado por la edad y la función hepática (AST). En el modelo final de Wang *et al.*<sup>8</sup>, el incremento en la dosis diaria de ciclosporina y la edad redujeron significativamente el Cl/F. Además, el volumen de distribución periférico aparente (Vp/F) se incrementa de forma no lineal con el aumento de la creatinina sérica. Zimmerman *et al.*<sup>9</sup> identificaron la edad como covariable del Cl/F. Jiao *et al.*<sup>10</sup> asocian el uso de silimarina y glicirricina (contenidas en plantas medicinales hepatoprotectoras), la

**Tabla 2.** Parámetros farmacocinéticos poblacionales estimados en los estudios, variabilidad interindividual y variabilidad residual

Parámetros	Golubovic <i>et al.</i> <sup>7</sup>	Wang <i>et al.</i> <sup>8</sup>	Zimmerman <i>et al.</i> <sup>9</sup>	Jiao <i>et al.</i> <sup>10</sup>	Djebli <i>et al.</i> <sup>11</sup>	Dansirikul <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Ferron <i>et al.</i> <sup>13</sup>
<b>Media parámetros (RSE)</b>							
Q/F (l/h)	5,07 (48,9)	32,9 (4,5)	27,8 (39)	NR	38,7 (14,99)	20,4 (NR)	25,2 (NR)
Cl/F (l/h)	12,20 (20,8)	8,81 (6,4)	7,40 (9)	10,10 (3)	14,10 (7,09)	12,94 (NR)	8,91 (NR)
Vc/F (l)	118 (2,15)	676 (38)	128 (29)	3.670 (9,3)	218 (7,06)	117 (NR)	112,9 (NR)
Vp/F (l)	609 (6,35)	1.380 (10,6)	278 (29)	NR	292 (10,03)	583 (NR)	452 (NR)
Ka (h <sup>-1</sup> )	2,19 (0,0022)	0,24 (7,1)	2,18	NR	5,25 (4,76)	2,195 (NR)	2,18 (NR)
t <sub>0</sub> (h)	NR	NR	0,24	NR	NR	NR	0,24 (NR)
<b>IIV (CV, %)</b>							
Q/F	32,09	75,3	NR	NR	78,1	10,1	31,9
Cl/F	23,39	13,6	22,7	23,8	49,3	43,6	38,2
Vc/F	55,30	302,1	NR	56,7	52,7	55,2	31,8
Vp/F	25,63	15,2	NR	NR	20,2	25,6	26,4
Ka	38,08	NR	NR	NR	42,7	38,1	41,3
t <sub>0</sub> (h)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	40,1
<b>Variabilidad residual</b>							
Proporcional (CV, %)	49,9%	65,2%	33,8%	29,9%	242%	61,4%	NR
Aditivo	1,93 (ng/ml)	NR	NR	NR	3,08 (ng/ml)	NR	NR

Cl/F: aclaramiento aparente; IIV: variabilidad interindividual (coeficiente variación %); Ka: constante absorción; NR: no reportado; Q/F: aclaramiento aparente intercompartimental; RSE: error estándar relativo; t<sub>0</sub>: tiempo latencia; Vc/F: volumen de distribución central; Vp/F: volumen de distribución periférico.

**Tabla 3.** Ecuaciones matemáticas de los modelos

Referencia	Ecuación
Golubovic <i>et al.</i> <sup>7</sup>	$Cl/F = 12,2 \cdot 0,63^{AST} \cdot (1 - edad/44 \cdot 0,388)$ (AST = 0 si AST ≤ 37 UI/l, AST = 1 si AST > 37 UI/l)
Wang <i>et al.</i> <sup>8</sup>	$Cl/F = 8,81 \cdot [1 - 0,219 \cdot (Dosis\ CsA / 300)] \cdot [1 - 0,0171 \cdot (edad - 40)]$ $Vc/F = 676 \cdot (Cr_s/592,3)^{1,4}$
Zimmerman <i>et al.</i> <sup>9</sup>	$CL = 7,4 \cdot (edad / 59)^{-1,02}$
Jiao <i>et al.</i> <sup>10</sup>	$Cl/F = [10,1 - 0,662 (CT - 5,66) - 0,00417 \cdot (C_{valleCsA} - 104)] \cdot 0,65^{SLM} \cdot 0,661^{GLC} \cdot (Dosis\ diaria\ SIR / 2)^{0,479}$ $Vc/F = 3.670 - 7,27 \cdot (C_{valleCsA} - 104)$
Djebli <i>et al.</i> <sup>11</sup>	$Cl/F = 14,1 + 14,2 \cdot CYP3A5$
Dansirikul <i>et al.</i> <sup>12</sup>	$\ln (Cl) = 2,827 - 0,2987(edad / 44)$
Ferron <i>et al.</i> <sup>13</sup>	$Cl = -1,55 + 0,352 \cdot Peso$ $V = 141,8 + 4,09 \cdot Peso$

AST: aspartato transaminasa; Cr<sub>s</sub>: creatinina sérica; CsA: ciclosporina; CT: colesterol total; DDS: dosis diaria sirolimus; GLC: glicirricina; SIR: sirolimus; SLM: silimarina.

concentración valle de ciclosporina y el nivel de colesterol total con una disminución del Cl/F, mientras que la dosis de sirolimus aumenta el Cl/F de forma no lineal. En el modelo de Djebli *et al.*<sup>11</sup>, se asoció el polimorfismo CYP3A5\*1/\*3 con un incremento del Cl/F. Dansirikul *et al.*<sup>12</sup> incluyeron la edad como covariable inversamente proporcional al Cl/F. Y, por último, en el estudio de Ferron *et al.*<sup>13</sup> se observó una correlación del V<sub>p</sub>/F y el aclaramiento intercompartmental (Q/F) con la superficie corporal y el peso.

## Discusión

Sirolimus es un fármaco ampliamente utilizado en la profilaxis de rechazo de órgano sólido que presenta una alta variabilidad farmacocinética inter e intrapaciente, por lo que es necesario realizar monitorización farmacocinética de forma periódica para ajustar la pauta posológica. En esta revisión se identificaron siete modelos farmacocinéticos en la literatura con la estrategia de búsqueda realizada, siendo la fecha límite de la revisión el 31 de mayo de 2021.

En la mayoría de los estudios seleccionados, el modelo farmacocinético que mejor ajustó los datos de las concentraciones plasmáticas de sirolimus en función del tiempo fue el modelo bicompartimental con eliminación lineal. Cabe destacar que sólo en los estudios de Wang, Djebli y Ferron *et al.*<sup>8,11,13</sup> se disponía de curvas completas o ricas en concentraciones, es decir, múltiples concentraciones extraídas a distintos tiempos tras una dosis por paciente para el desarrollo del modelo farmacocinético.

El rango de valores de Cl/F obtenidos en los estudios revisados osciló entre 7,4 y 14,1 l/h, sin que exista una relación en los resultados obtenidos entre los modelos desarrollados en función de la cantidad de concentraciones disponibles en cada paciente para el estudio (curvas completas versus valles), tamaño muestral ni tiempo transcurrido postrasplante (trasplante inmediato versus pacientes estables).

Los volúmenes de distribución de sirolimus obtenidos en los estudios revisados fueron elevados, indicando una importante distribución de sirolimus en tejidos. Los valores determinados por los diferentes autores fueron muy dispares entre ellos. Jiao *et al.*<sup>10</sup> obtuvieron un V<sub>d</sub>/F de 3.670 l con una variabilidad interindividual del 56,7%, muy superior al resto de estudios (rango: 117-676 l), pudiendo ser este valor debido al uso de valles únicamente como tiempo de muestreo, ya que no es el tipo de muestra ideal para estimar parámetros de distribución. No obstante, en los estudios desarrollados por Golubovic *et al.*<sup>7</sup> y Dansirikul *et al.*<sup>12</sup>, en los que también disponía únicamente de concentraciones valle, utilizaron los valores de algunos parámetros farmacocinéticos del estudio de Ferron *et al.*<sup>13</sup> como valores *a priori* mediante la función "PRIOR" para poder determinar todos los parámetros farmacocinéticos de un modelo bicompartimental. Esto explicaría los V<sub>c</sub>/F inferiores a los del estudio de Jiao *et al.*<sup>10</sup>. Por otro lado, los valores de la constante de absorción (K<sub>a</sub>) muestran que sirolimus presenta una rápida absorción. En algunos estudios<sup>7,10</sup> se fijó el valor de dicha constante en base al valor obtenido en otros trabajos por no disponer de muestras plasmáticas en la fase de absorción.

En los estudios seleccionados se identificaron diferentes covariables que explican parte de la variabilidad interindividual de los parámetros farma-

cocinéticos de sirolimus. Así, por ejemplo, la edad es la variable que ha mostrado relevancia clínica en la mayoría de los estudios. La edad es un factor evaluado habitualmente en los estudios farmacocinéticos, ya que afecta a las características fisiológicas y fisiopatológicas de la población, produciendo cambios en la farmacocinética de los fármacos. En todos los estudios se evaluó como covariable, pero solo en cuatro de ellos<sup>7,9,12</sup> se encontró una relación inversa entre la edad y el Cl/F, debido posiblemente a que en el resto de los estudios la distribución de la edad de población incluida sea muy homogénea y por ello no se ha observado la asociación.

Según Djebli *et al.*<sup>11</sup>, el polimorfismo genético del CYP3A5 influye significativamente en el Cl/F de sirolimus debido a que es sustrato de esta enzima<sup>14</sup>. Así, los pacientes homocigotos con el polimorfismo CYP3A5\*3\*3 muestran un menor Cl/F que los pacientes con el polimorfismo CYP3A5\*1\*1 y CYP3A5\*1\*3, siendo el Cl/F el doble en estos últimos (14,1 l/h versus 28,3 l/h). Sin embargo, dado el limitado tamaño muestral de este estudio, serían necesarios estudios con mayor tamaño muestral que puedan apoyar los resultados de este trabajo. Otros autores<sup>15,16</sup> también han evaluado la influencia del polimorfismo de las isoenzimas CYP3A5 y CYP3A4 en la farmacocinética de sirolimus, encontrando una relación entre ambas, si bien el objetivo de estos estudios no fue el desarrollo de un modelo farmacocinético.

La influencia del peso en los parámetros de distribución viene dada por el carácter lipófilo de sirolimus, ya que es un fármaco con elevado coeficiente de reparto, distribuyéndose en parte en los tejidos grasos. Ferron *et al.*<sup>13</sup> observaron que el peso y la superficie corporal se correlacionan con el aclaramiento intercompartmental aparente (Q/F) y el V<sub>p</sub>/F.

En el modelo de Jiao *et al.*<sup>10</sup>, la dosis de sirolimus incrementó de forma no lineal el Cl/F de sirolimus, hecho que puede explicarse según los autores por la baja biodisponibilidad del fármaco. De todas formas, no es recomendable modelar el Cl/F como una función de dosis cuando los datos utilizados son obtenidos de una terapia de monitorización dirigida, ya que la correlación entre la dosis de sirolimus y Cl/F ocurre porque las dosis son ajustadas para obtener concentraciones dentro de un intervalo objetivo. Además, en este mismo modelo, la disminución del Cl/F de sirolimus en pacientes con elevados niveles de colesterol total podría explicarse por la reducción de la fracción libre de sirolimus disponible para ser metabolizada.

Por otra parte, la administración de silimarina y glicirricina como tratamiento concomitante redujo un 34% el Cl/F de sirolimus en el estudio de Jiao *et al.*<sup>10</sup>. Este efecto podría explicarse por la inhibición del CYP3A4 y glicoproteína-P que han mostrado ambas sustancias *in vitro*<sup>17,18</sup>.

La interacción entre ciclosporina y sirolimus se ha estudiado en dos de los modelos farmacocinéticos con escasa repercusión clínica, ya que Jiao *et al.*<sup>10</sup> observaron una disminución del 4,5% en el Cl/F de sirolimus por cada 100 ng/ml de incremento en la concentración plasmática de ciclosporina, y Wang *et al.*<sup>8</sup> observaron una disminución del 7,3% en el Cl/F de sirolimus por cada 100 mg de incremento en la dosis diaria de ciclosporina. Esta asociación concuerda con los resultados de Zahir *et al.*<sup>19</sup>, donde el aclaramiento de sirolimus disminuyó un 20,8% por cada 100 mg

de incremento en la dosis de ciclosporina. Otros autores<sup>20</sup> han observado una interacción entre ciclosporina y sirolimus a nivel de la absorción en voluntarios sanos, incrementando el área bajo la curva de sirolimus un 230%. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las guías actuales<sup>21,22</sup> recomiendan esquemas de inmunosupresión que incluyen triple terapia con: 1) inhibidores de calcineurina, siendo tacrolimus el fármaco de primera elección, 2) micofenolato o inhibidor de m-tor y 3) corticoides. Actualmente, la utilización de ciclosporina en los programas de trasplante renal es residual. Sin embargo, la mayoría de los modelos farmacocinéticos poblacionales incluidos en la revisión actual se han basado en esquemas en los que se incluyó la ciclosporina como anticalcineurínico, y sólo en el modelo de Dansirikul *et al.*<sup>12</sup> incluyeron a cuatro pacientes en los que se administró de forma conjunta sirolimus y tacrolimus.

La inclusión de la función hepática, expresada como AST > 37 UI/l en el modelo farmacocinético, sólo fue estadísticamente significativa en el estudio de Golubovic *et al.*<sup>7</sup>, en el que el Cl/F de sirolimus se redujo en un 37% en aquellos pacientes que presentaban una función hepática comprometida. Estos datos concuerdan con otros trabajos en los que se muestran reducciones del 31,8% y del 36% en pacientes con alteración hepática leve y moderada, respectivamente<sup>23</sup>. De hecho, se recomienda reducir el 50% la dosis de mantenimiento de sirolimus en pacientes con insuficiencia hepática grave<sup>24</sup>.

Sirolimus se distribuye ampliamente en los elementos formes de la sangre, principalmente eritrocitos y muy poco en plasma (< 5%). La liposolubilidad, el grado de ionización, el tamaño molecular y la capacidad de unirse mediante puentes de hidrógeno son factores determinantes para la unión a los glóbulos rojos<sup>5,25</sup>. Sin embargo, en los trabajos revisados no se observó correlación entre el aclaramiento y el hematocrito a pesar de incluirse como

covariable en la mayoría de ellos, a diferencia de lo observado en pacientes con cáncer tratados con sirolimus<sup>26</sup>, en los que sí se encontró una relación inversa entre el hematocrito y el aclaramiento de sirolimus.

En ningún estudio se consideró evaluar como covariable el tratamiento concomitante con corticoides. Aunque se conocen las interacciones de inducción e inhibición de los corticosteroides con las vías de metabolismo y de transporte comunes a los inmunosupresores, existe poca evidencia del impacto clínico de las interacciones<sup>27,28</sup>, por ello hubiera sido interesante la inclusión de esta covariable.

En conclusión, de acuerdo con la bibliografía disponible, el modelo bicompartimental fue el modelo farmacocinético de elección en la mayoría de los estudios seleccionados. La variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos de sirolimus se explica por variables como edad, peso, función hepática, exposición y dosis de ciclosporina, dosis de sirolimus, polimorfismos genéticos del CYP3A5, creatinina sérica y tratamiento concomitante. Estos resultados aportan información importante para optimizar la terapia inmunosupresora de sirolimus en pacientes con trasplante renal. No obstante, antes de aplicar estos modelos farmacocinéticos poblacionales para realizar ajuste posológico individualizado en una población de pacientes específica es necesaria su validación con el objetivo de evaluar su adecuación y su capacidad predictiva.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de interés

Sin conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med.* 1994;331:65. DOI: 10.1056/NEJM199408113310606
2. Zand MS. Immunosuppression and Immune Monitoring After Renal Transplantation. *Seminars in Dialysis.* 2005;18(6):511-9. DOI:10.1111/j.1525-139X.2005.00098.x
3. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet.* 1999;353:1083-91. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07493-5
4. Halloran PH. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351:2715-29. DOI: 10.1056/NEJMra033540
5. Mahalati K, Kahan BD. Clinical pharmacokinetics of sirolimus. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(8):573-85. DOI: 10.2165/00003088-200140080-00002
6. Kahan BD, Napoli KL, Kelly PA, Podbielski J, Hussein I, Urbauer DL, *et al.* Therapeutic drug monitoring of sirolimus: correlations with efficacy and toxicity. *Clin Transplant.* 2000;14(2):97-109. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2000.140201.x
7. Golubovic B, Vucicevic K, Radivojevic D, Kovacevic S, Prostran M, Miljkovic B. Exploring sirolimus pharmacokinetic variability using data available from the routine clinical care of renal transplant patients – population pharmacokinetic approach. *J Med Biochem.* 2019;38:323-33. DOI: 10.2478/jomb-2018-0030
8. Wang M, Duan B, Yuan Y, Su X, Zheng H, Wang F, *et al.* Population pharmacokinetic characteristics of sirolimus in healthy Chinese subjects and renal transplant patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016;54(6):433-41. DOI: 10.5414/CP202499
9. Zimmerman KO, Wu H, Greenberg R, Hill K, Patel UD, Ku L, *et al.* Therapeutic drug monitoring, electronic health records, and pharmacokinetic modeling to evaluate sirolimus drug exposure response relationships in renal transplant patients. *Ther Drug Monit.* 2016;38(5):600-6. DOI: 10.1097/ftd.0000000000000313
10. Jiao Z, Shi XJ, Li ZD, Zhong MK. Population pharmacokinetics of sirolimus in de novo Chinese adult renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(1):47-60. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03392.x
11. Djebli N, Rousseau A, Hoizey G, Rerolle JP, Toupance O, Le Meur Y, *et al.* Sirolimus population pharmacokinetic/pharmacogenetic analysis and bayesian modelling in kidney transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(11):1135-48. DOI: 10.2165/00003088-200645110-00007
12. Dansirikul C, Morris RG, Tett SE, Duffull SB. A Bayesian approach for population pharmacokinetic modelling of sirolimus. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;62(4):420-34. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02533.x
13. Ferron GM, Mishina EV, Zimmerman JJ, Jusko WJ. Population pharmacokinetics of sirolimus in kidney transplant patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016;54(6):433-41. DOI: 10.5414/CP202499
14. Moes D, Guchelaar HJ, De Fijter JW. Sirolimus and everolimus in kidney transplantation. *Drug Discov Today.* 2015;20(10):1243-9. DOI: 10.1016/j.drudis.2015.05.006
15. Le Meur Y, Djebli N, Szelag JC, Hoizey G, Toupance O, Rerolle JP, *et al.* CYP3A5\*3 influences sirolimus oral clearance in de novo and stable renal transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(1):51-60. DOI: 10.1016/j.clpt.2006.03.012
16. Anglicheau D, Le Corre D, Lechaton S, Laurent-Puig P, Kreis H, Beaune P, *et al.* Consequences of genetic polymorphisms for sirolimus requirements after renal transplant in patients on primary sirolimus therapy. *Am J Transplant.* 2005;5(3):595-603. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00745.x
17. Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian J Med Res.* 2006;124:491-504.
18. Sridar C, Goosen TC, Kent UM, Williams JA, Hollenberg PF. Silybin inactivates cytochromes P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos.* 2004;32(6):587-94. DOI: 10.1124/dmd.32.6.587
19. Zahir H, Keogh A, Akhlaghi F. Apparent clearance of sirolimus in heart transplant recipients: impact of primary diagnosis and serum lipids. *Ther Drug Monit.* 2006;28(5):614-22. DOI: 10.1097/01.ftd.0000246765.05248.1a
20. Zimmerman JJ, Harper D, Getsy J, Jusko WJ. Pharmacokinetic interactions between sirolimus and microemulsion cyclosporine when orally administered jointly and 4 hours apart in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(10):1168-76. DOI: 10.1177/0091270003257227
21. Brunet M, Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit.* 2019;41(3):261-307.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x
23. Zimmerman JJ, Lasseter KC, Lim HK, Harper D, Dilzer SC, Parker V, *et al.* Pharmacokinetics of sirolimus (rapamycin) in subjects with mild to moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(12):1368-72. DOI: 10.1177/0091270005281350
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de sirolimus (Rapamune®) [Internet]. Madrid. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01171013/FT\\_01171013.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01171013/FT_01171013.html)
25. Yano Y, Beal SL, Sheiner LB. Evaluating pharmacokinetic/pharmacodynamic models using the posterior predictive check. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2001;28(2):171-92. DOI: 10.1023/a:1011555016423

26. Wu K, Cohen W, House L, Ramírez J, Zhang W, Ratain MJ, *et al.* Nonlinear Population Pharmacokinetics of sirolimus in Patients With Advanced Cancer. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2012;1(12):e17. DOI: 10.1038/psp.2012.18
27. Cattaneo D, Merlini S, Pellegrino M, Carrara F, Zenoni S, Murgia S, *et al.* Therapeutic drug monitoring of sirolimus: effect of concomitant immunosuppressive therapy and optimization of drug dosing. *Am J Transplant.* 2004;4:1345-51. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00517.x
28. Jusko WJ, Ferron GM, Mis SM, Kahan BD, Zimmerman JJ. Pharmacokinetics of prednisolone during administration of sirolimus in patients with renal transplants. *J Clin Pharmacol.* 1996;36(12):1100-6. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1996.tb04162.x