

# REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA GRUPO FARMATRASPLANTE

## Índice

- [Trasplante cardíaco](#)
- [Trasplante pulmonar](#)
- [Trasplante renal](#)
- [Trasplante hepático](#)
- [Trasplante pediátrico](#)
- [Infección por COVID-19 en el paciente trasplantado](#)

## Trasplante cardíaco

### Diltiazem as a cyclosporine A-sparing agent in heart transplantation: Benefits beyond dose reduction

Alyadin E *et al.* *Medicine (Baltimore)*. 2022 Oct 14;101(41):e31166. doi: [10.1097/MD.00000000000031166](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031166).

Estudio retrospectivo unicéntrico que incluye pacientes receptores de trasplante cardíaco ortotópico (TCO) en tratamiento inmunosupresor con ciclosporina (CsA) y micofenolato de mofetilo que estudia el efecto del uso de diltiazem como fármaco inhibidor del metabolismo de los inhibidores de la calcineurina. Se incluyeron 95 adultos receptores de TCO con un seguimiento medio de  $15,8 \pm 6,7$  años. Diltiazem se prescribió conjuntamente en 39 sujetos (41,1%) y se asoció con una reducción del 28,6% de la dosis diaria media de CsA ( $p < 0,001$ ). Los pacientes en tratamiento concomitante con diltiazem tuvieron menos episodios de rechazo ( $p = 0,002$ ), mejor función renal ( $p = 0,009$ ) y una tasa más baja de enfermedad renal terminal ( $p = 0,008$ ). Además, desarrollaron vasculopatía del injerto cardíaco (CAV) de forma más tardía. Sin embargo, no obtuvieron diferencias significativas sobre la mortalidad.

### Adaptation of a population pharmacokinetic model to inform tacrolimus therapy in heart transplant recipients

Kirubakaran R *et al.* *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Oct 14. doi: [10.1111/bcp.15566](https://doi.org/10.1111/bcp.15566).

Estudio sobre el desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional para describir adecuadamente la farmacocinética de tacrolimus en pacientes receptores de un trasplante cardíaco, teniendo en cuenta la interacción entre tacrolimus y los antifúngicos tipo azol. Se recogieron los datos de 87 pacientes en tratamiento con Prograf® y se utilizaron 1099 muestras (principalmente C<sub>min</sub>) para la construcción del modelo. Se cuantificó el efecto del uso concomitante de antifúngicos azólicos sobre el aclaramiento aparente (CL/F) de tacrolimus. La solidez del modelo final se confirmó mediante la verificación predictiva visual corregida por predicción que mostró buena adecuación al modelo. La terapia antifúngica concomitante con azoles redujo el CL/F de tacrolimus en un 80%. El hematocrito se identificó como una covariable que influye en el CL/F de tacrolimus con una reducción del valor de la función objetiva de 44 ( $p < 0,001$ ), por lo que se incluyó en el modelo final. La determinación de una concentración de fármaco reciente es suficiente para que el modelo guíe la dosificación de tacrolimus.

## Trasplante pulmonar

### Everolimus Use in Lung Transplant Recipients

Turkkan S *et al.* *Transplant Proc*. 2022 Sep 30;S0041-1345(22)00569-3. doi: [10.1016/j.transproceed.2022.08.027](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2022.08.027)

Estudio observacional retrospectivo que investiga el cambio de tacrolimus por everolimus en regímenes combinados con corticoides y micofenolato de mofetilo. Se incluyeron 19 pacientes: 5 por disfunción crónica del injerto pulmonar (DCIP), 7 por nefrotoxicidad por tacrolimus y 7 por neoplasia maligna de novo o en el explante. Los pacientes fueron seguidos durante una media de 30 (SD 16,7) meses en tratamiento. En cuanto a los resultados, los casos de rechazo celular agudo, infección por citomegalovirus y aspergilosis antes del cambio fueron de 7, 13 y 2, respectivamente, y de 7, 2 y 3 después del cambio. Los valores medios de Cr y FG mejoraron sin significación estadística. Tres pacientes del grupo DCIP permanecieron estables después del cambio, y 2 progresaron. Sólo uno de los 7 pacientes con neoplasias malignas tuvieron recidiva durante los 31,1 (16,5) meses de mediana de seguimiento. Se registraron 11 eventos adversos a everolimus en 9 pacientes (47,3%), y en dos de

los casos se tuvo que retirar. Everolimus puede ser una alternativa segura para la inmunosupresión con efectos adversos aceptables.

## Association between time in therapeutic range of tacrolimus blood concentration and acute rejection within the first three months after lung transplantation

**Katada Y et al. J Pharm Health Care Sci. 2022 Oct 1;8(1):25. doi: [10.1186/s40780-022-00256-9](https://doi.org/10.1186/s40780-022-00256-9).**

Estudio retrospectivo unicéntrico que evalúa la asociación entre el tiempo en rango terapéutico (TRT) de tacrolimus y el riesgo de rechazo agudo (RA) dentro de los primeros tres meses después del trasplante de pulmón. Los niveles mínimos de tacrolimus deseados fueron de 10 a 15 ng/ml, y la TRT de tacrolimus se calculó mediante el método de Rosendaal. El estudio incluyó a 90 pacientes, 26 de los cuales presentaron RA. Se consideró "RA temprano" si ocurría dentro de las 2 semanas posteriores al trasplante (n=22) y "RA tardío" después del primer mes tras el trasplante (n=4). Para RA temprano, no hubo diferencias en el TRT de tacrolimus entre el grupo de RA temprano y el grupo sin RA ( $35,7 \pm 22,4$  frente a  $31,5 \pm 19,9\%$ ,  $p=0,416$ ). Para el RA tardío, el TRT se examinó cada 10 días. El TRT de tacrolimus durante los días postoperatorio (POD) del 21-30 y entre el 31 y el día del RA fue significativamente menor en el grupo de RA tardío que en el grupo sin RA ( $50,0 \pm 7,1$  frente a  $71,8 \pm 18,0\%$  y  $37,0 \pm 26,6$  frente a  $68,9 \pm 31,5\%$ ,  $p<0,05$ , respectivamente). Los resultados del estudio sugieren que un TRT de tacrolimus bajo es un factor predictivo del RA tardío. Los autores concluyen que es necesario un TRT de tacrolimus del 55% o superior para reducir el riesgo de RA durante este periodo tras el trasplante de pulmón.

## Trasplante renal

### Risk Factors for Polyomavirus, Cytomegalovirus, and Viruria Co-Infection for Follow-Up of Renal Transplant Patients

**Trung Hieu H et al. Ann Transplant. 2022 Oct 25;27:e937771. doi: [10.12659/AOT.937771](https://doi.org/10.12659/AOT.937771)**

Estudio retrospectivo unicéntrico de un hospital de Vietnam que incluyó 502 episodios de viriasis en 81 pacientes trasplantados renales, con el objetivo de identificar la incidencia y los factores de riesgo de sufrir este tipo de infecciones asociadas a una mayor morbilidad post trasplante. Cincuenta y seis pacientes (69,1%) tenían viruria con coinfección. Las virurias más comunes fueron provocadas por los virus JC, CMV y BK, con una incidencia de 67,9%, 61,7% y 56,8%, respectivamente. La regresión de Cox reveló que los factores de riesgo para la infección por JC fueron el uso de MMF (HR 1,002), corticoides (HR 1,02), hipertensión (HR 1,65) y hematuria (HR 2,03); los factores de riesgo para la infección por CMV fueron sexo masculino (HR 1,92) y eGFR (HR 0,98); los factores de riesgo para la infección por BK fueron hipertensión (HR 1,67), proteinuria (HR 3,80), nivel de tacrolimus elevado (HR 1,17) y uso de MMF (HR 1,002). La hipertensión (HR 1,68), la glucemia en ayunas (HR 1,13), la proteinuria (HR 6,01), el nivel de tacrolimus (HR 1,12) y el uso de MMF (HR 1,004) fueron factores de riesgo independientes para la coinfección.

## Effects of *NR1I2* and *ABCB1* Genetic Polymorphisms on Everolimus Pharmacokinetics in Japanese Renal Transplant Patients

Yagishita H *et al.* *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11742. doi: [10.3390/ijms231911742](https://doi.org/10.3390/ijms231911742)

Estudio cuyo objetivo fue evaluar los efectos de los polimorfismos genéticos *NR1I2* y *ABCB1* en la farmacocinética de everolimus en 98 pacientes japoneses trasplantados renales. El área bajo la curva (AUC<sub>0-12</sub>) ajustada por dosis de everolimus fue significativamente menor en los pacientes con el genotipo *NR1I2* 8055C/C que en el resto de genotipos ( $p=0,022$ ) y fue significativamente mayor en los pacientes varones que en las mujeres ( $p=0,045$ ). Se encontraron correlaciones significativas entre el AUC<sub>0-12</sub> ajustada por dosis de everolimus y la edad ( $p=0,001$ ), la aspartato aminotransferasa ( $p=0,001$ ) y la alanina aminotransferasa ( $p=0,005$ ). En el análisis multivariante, el envejecimiento ( $p=0,008$ ) y los niveles más altos de alanina aminotransferasa ( $p=0,032$ ) fueron predictores independientes de una mayor AUC<sub>0-12</sub> de everolimus ajustada por dosis.

## Trasplante hepático

### Genetic factors underlying tacrolimus intolerance after liver transplantation

Liu Y *et al.* *Front Immunol.* 2022;3:944442. doi: [10.3389/fimmu.2022.944442](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.944442)

Estudio que tiene como objetivo investigar el riesgo genético de los pacientes con intolerancia al tacrolimus, en los que se sustituye por ciclosporina. Se incluyeron 114 pacientes sometidos a TH. El análisis de regresión mostró que el cambio a ciclosporina era un factor de riesgo potencial de dislipidemia (OR=4.774[1.122-20.311],  $p=0.034$ ) y de resistencia a la insulina (OR=6.25[1.451-26.916],  $p=0.014$ ), pero que no afectaba a la supervivencia de los pacientes con TH. Además, los polimorfismos *rs4646450*, *rs6977165* y *rs776746* del CYP3A5 podrían ser factores de riesgo genético subyacentes de la intolerancia al tacrolimus.

## Trasplante pediátrico

### Impact of induction therapy on cytomegalovirus infection and post-transplant outcomes in pediatric heart transplant recipients receiving routine antiviral prophylaxis

Zang S *et al.* *Clin transplantation.* 2022;e14836. doi: [10.1111/ctr.14836](https://doi.org/10.1111/ctr.14836)

Estudio que evaluó el impacto de la inmunoglobulina antitimocítica (ATG) frente al basiliximab como tratamiento de inducción sobre la infección por citomegalovirus (CMV) tras el trasplante, el rechazo al año, la vasculopatía de aloinjerto coronario (VAC) y la mortalidad en los receptores de trasplantes cardíacos pediátricos que recibieron profilaxis antiviral. De los 96 pacientes (edad <18 años) analizados, 46 (47,9%) recibieron basiliximab y 50 (52,1%) recibieron ATG. La mediana de seguimiento fue de 3,0 (1,7-4,9) años, con un 32,3% de casos de infección por CMV. El análisis multivariante demostró que la inducción con ATG se asoció a un menor riesgo de rechazo al año (OR, 0,31; IC del 95%, 0,09- 0,94;  $p = 0,039$ ) sin impacto en las incidencias de infección por CMV (HR, 2. 06; IC del 95%, 0,54-7,89;  $p = 0,292$ ), VAC (HR, 0,30; IC del 95%, 0,04-2,58;  $p = 0,275$ ) y mortalidad (HR, 0,39; IC del 95%, 0,09-1,82;  $p = 0,233$ ) en comparación con la inducción con basiliximab.

## Population pharmacokinetics of sublingually administered tacrolimus in infants and young children with liver transplantation

Riva N *et al.* *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Oct 12. doi: [10.1111/bcp.15563](https://doi.org/10.1111/bcp.15563)

Estudio cuyo objetivo fue desarrollar un modelo farmacocinético poblacional de tacrolimus administrado por vía sublingual a partir de 26 pacientes pediátricos con atresia biliar sometidos a trasplante de hígado entre 2016 y 2021. El análisis farmacocinético poblacional se realizó con NONMEM v7.4. La distribución de tacrolimus se caracterizó mejor mediante un modelo bicompartimental con un aclaramiento que alcanzó la mitad de la capacidad máxima de eliminación ( $CL_{MAX} = 4,1$  L/h) a los 4,6 días postrasplante. El estado de “no sedación” mostró una mayor constante de velocidad de absorción de primer orden (1,1 frente a 0,1  $h^{-1}$ ) y una reducción del 24% de la biodisponibilidad a los 14 días del trasplante. El modelo fue capaz de explicar el patrón de absorción oral en los pacientes no sedados como resultado de la biodisponibilidad intestinal (0,9) y la tasa de extracción hepática, siendo esta última la responsable de los efectos de primer paso. Una vez que el modelo sea validado externamente, el efecto del tiempo post-trasplante en el aclaramiento y el estado de sedación podrá ser considerado en la dosificación de tacrolimus sublingual.

## Infección por COVID-19 en el paciente trasplantado

### Predictors of Nonseroconversion to SARS-CoV-2 Vaccination in Kidney Transplant Recipients

Frölke S C *et al.* *Transplant Direct.* 2022;8(11):e1397. Oct 2022. doi:[10.1097/TXD.0000000000001397](https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001397)

Estudio retrospectivo que comparó la seroconversión tras la vacunación contra el SARS-CoV-2 en 3 cohortes de trasplantados renales, dos de ellas usadas como validación externa. La cohorte principal estaba formada por 836 (46,3%) pacientes trasplantados renales, la primera cohorte de validación de 124 (43,1%) y la segunda cohorte de validación de 358 (25,6%) trasplantados renales que no seroconvirtieron. En el modelo multivariable final, 12 factores fueron predictivos de la no seroconversión. El predictor más potente fue el uso de MMF/ácido micofenólico, con un efecto desfavorable dependiente de la dosis, que se mantuvo tras 3 dosis de vacuna. Otros factores predictivos fueron: enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca, diabetes, mayor edad, menor tiempo tras el trasplante, menor índice de masa corporal, peor función renal, ausencia de consumo de alcohol,  $\geq 2$  trasplantes y ausencia de uso de inhibidores mTOR o calcineurina. La variación del tratamiento con MMF/ácido micofenólico antes de la vacunación puede ayudar a optimizar la respuesta a la vacuna en este perfil de pacientes.

### Paxlovid with Caution: Novel Case of Paxlovid-Induced Tacrolimus Toxicity in a Cardiac Transplant Patient

Shah A *et al.* *Eur J Case Rep Intern Med.* 2022;9(9):003528. doi: [10.12890/2022\\_003528](https://doi.org/10.12890/2022_003528)

Ritonavir-nirmatrelvir (Paxlovid®) es un tratamiento antiviral recientemente aprobado para la COVID-19 para evitar la hospitalización y se prescribe cada vez más en el ámbito ambulatorio. La evaluación minuciosa de las interacciones farmacológicas, especialmente en el paciente trasplantado, antes de iniciar ritonavir-nirmatrelvir puede prevenir la toxicidad derivada de estas interacciones. En este estudio se presenta el abordaje de un paciente trasplantado cardíaco que experimentó toxicidad aguda por tacrolimus inducida por el tratamiento ambulatorio de una neumonía por COVID-19 con ritonavir-nirmatrelvir. Los autores concluyen que el uso de la fenitoína, que aumenta el metabolismo del tacrolimus, puede ser una opción segura a valorar para tratar la toxicidad aguda del tacrolimus.

**Autores:** Sánchez Sancho, Pablo; De Dios López, Anna; Arrufat Goterris, Gemma; Clemente Bautista, Susana; Fernández Megía, Ma José; García González, Xandra; Ibáñez García, Sara; Pablos Bravo, Siria; Plasencia García, Inmaculada; Rioja Carrera, María; Sanabrias Fernández de Sevilla, Raquel; Solé Fabré, Nuria; Sangrador Rasero, Ana; Gomis Pastor, Mar

**Editado por:** Grupo de Trabajo de FarmaTrasplante de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria  
C/ Serrano, 40. 28001 Madrid

Tel: +34 91 571 44 87 Fax: +34 91 571 45 86

Email: [sefh@sefh.es](mailto:sefh@sefh.es)

Web: <http://www.sefh.es>

ISSN: 2660-938X

ISBN: 978-84-09-24725-7