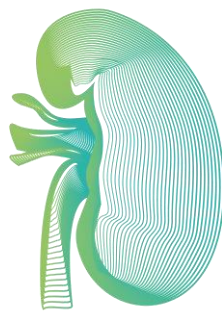
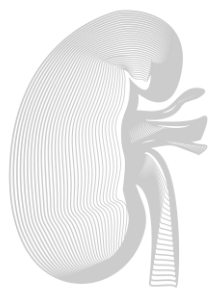




**GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA
Y DE ACTUACIÓN
FARMACÉUTICA EN**

**TRASPLANTE
DE ÓRGANO
SÓLIDO**





Autores

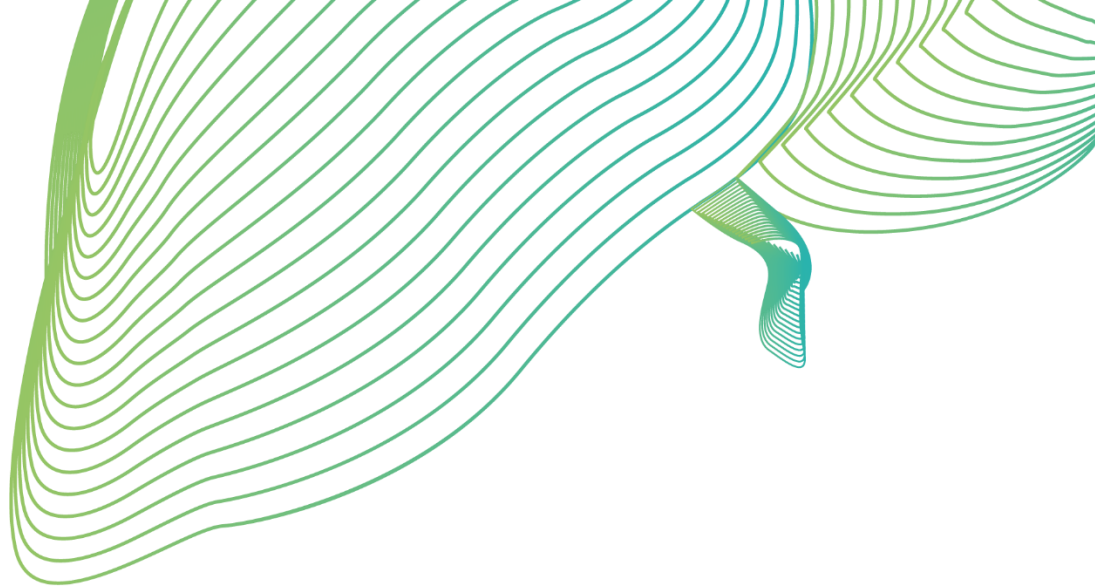
- > Ana Herranz. Vocal Nacional de Farmacia Hospitalaria, CGCOF
- > Ana Sangrador. Farmacéutica Hospitalaria, Cantabria
- > Antonio Blanes. Director de Servicios Farmacéuticos, CGCOF
- > Carlos Fernández. Responsable de Divulgación Científica, CGCOF
- > Gemma Arrufat. Farmacéutica Hospitalaria, Baleares
- > Héctor Castro. Farmacéutico Comunitario, Coruña
- > Inmaculada Plasencia. Farmacéutica Hospitalaria, Canarias
- > Jordi de Dalmases. Vicepresidente, CGCOF
- > Juan Enrique Garrido. Vocal Nacional de Oficina de Farmacia, CGCOF
- > Laura Martín. Responsable de Vocalías Nacionales, CGCOF
- > Marta Martínez. Farmacéutica Comunitaria, Cantabria
- > Raquel Martínez. Secretaria General, CGCOF
- > Rosa Morillo. Farmacéutica Comunitaria, Zaragoza

ISBN: 978-84-87089-39-8

Edita: Consejo General de Colegios Farmacéuticos
y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Avalado por:





ÍNDICE

Introducción.....	7
1. La inmunología del trasplante	12
Tolerancia inmunológica.....	12
Rechazo de órganos trasplantados.....	15
2. Fármacos inmunosupresores.....	18
Glucocorticoides	18
Inhibidores de la calcineurina.....	20
Antiproliferativos	22
Inhibidores de mTOR.....	24
Anticuerpos policlonales	25
Anticuerpos monoclonales	26
Otros fármacos.....	28
3. Estrategias terapéuticas	32
Inducción.....	33
Mantenimiento.....	34
Tratamiento del rechazo	35
4. Farmacocinética y farmacogenética del trasplante	38
5. Manejo de las complicaciones asociadas a la inmunosupresión	44
Infecciones	44
Profilaxis antiinfecciosa habitual en los pacientes TOS.....	45
Insuficiencia renal.....	47
Otras comorbilidades postrasplante	47
6. Actuación farmacéutica en TOS.....	54
Adherencia terapéutica	57
Otros servicios asistenciales	60
7. Bibliografía	68
 ANEXO 1	 72
ANEXO 2	78
ANEXO 3	82

Abreviaturas

Ac: anticuerpo

Ag: antígeno

CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

CPA: células presentadoras de antígenos

CYP: citocromo P-450 hepático

Ig: inmunoglobulinas

mTOR: molécula diana de la rapamicina en mamíferos

SNC: sistema nervioso central

TOS: trasplante de órganos sólidos





Introducción

Un **trasplante** es la transferencia de células, órganos o tejidos – *injerto*– de una parte del cuerpo a otra o de un individuo (donante) a otro (receptor) con el objetivo de suplir una deficiencia anatómica o funcional. Si el injerto se coloca en su localización anatómica normal, el procedimiento se conoce como *trasplante ortotópico*, y si se coloca en un sitio diferente, se denomina *trasplante heterotópico*. Un injerto trasplantado de un individuo al mismo individuo se denomina *trasplante autógeno*, *autólogo* o *autotrasplante*; si se efectúa entre dos individuos genéticamente idénticos, *trasplante singénico* o *isotrasplante*; si se realiza entre dos individuos genéticamente diferentes de la misma especie, *trasplante alogénico* o *alotrasplante*; y, por último, si se produce entre individuos de diferentes especies, se denomina *trasplante xenogénico* o *xenotrasplante*.

El **riñón, hígado, pulmón y corazón** son los órganos sólidos más frecuentemente trasplantados, suponiendo, en el caso del corazón, pulmón e hígado, el único tratamiento posible a una enfermedad terminal. El **trasplante de órgano sólido** entre dos individuos diferentes es el tratamiento de elección en las **fases irreversibles de la insuficiencia funcional de diferentes órganos**.

El acto de generosidad que supone la donación altruista de un órgano permite salvar o prolongar la vida de muchas personas en situaciones de salud límite. Afortunadamente, España se sitúa a la cabeza de los países del mundo en número de trasplantes realizados, siendo un referente en esta disciplina. Ha sido posible alcanzar cifras de trasplantes hasta hace poco inimaginables gracias al importante respaldo económico de la Administración Pública –que, a través del Sistema Nacional de Salud, cubre todos los costes asociados– y la impagable labor que realiza la **Organización Nacional de Trasplantes (ONT)**, el organismo coordinador de carácter técnico, fundado en 1989 y dependiente del Ministerio de Sanidad, que se encarga de desarrollar las funciones relacionadas con la obtención y utilización clínica de órganos, tejidos y células.

Tras más de 34 años de funcionamiento de la ONT, merece una reseña la divulgación en enero de 2023 de los datos actualizados de trasplantes una vez que se han superado los momentos más difíciles para el sistema sanitario derivados de la pandemia por COVID-19. Finalizado el año 2022, el último del que se tienen datos definitivos se había realizado en España un total de 5.383 trasplantes de órganos, lo que resulta en una tasa de trasplante de 113,4 por millón de población (p.m.p.), alcanzada gracias a la tasa de donantes p.m.p. (46,3) más alta del mundo¹. Cabe destacar que dos Comunidades Autónomas superan los 70 donantes p.m.p. (Cantabria, con 82,8, y Navarra, con 71,2), a las que se suman otras cinco que superan los 50 donantes p.m.p. (Extremadura- 60,0, La Rioja- 58,1, País Vasco- 56,4, Asturias- 55,0 y Canarias- 54,8) (**Tabla 1**). Estos datos suponen un crecimiento del 13% en trasplante y del 15% en donación en comparación con 2021, y prácticamente se equiparan a los máximos históricos registrados en 2019, antes de la pandemia.

¹ Para un análisis comparativo, baste indicar que, en 2021, cuando los efectos de la pandemia por COVID-19 aún persistían, las tasas promedio reportadas al Observatorio Global de Donación y Trasplante (gestionado por la ONT como colaborador de la Organización Mundial de la Salud) se quedaron en 11,1 donantes p.m.p en Alemania, 16,3 en Australia, 19,5 en el conjunto de la Unión Europea, 19,8 en Reino Unido, 24,1 en Italia, 24,7 en Francia o 41,6 en Estados Unidos. Todos ellos por debajo de España.

En total, en 2022 se han realizado en nuestro país 3.402 trasplantes renales (+15% respecto al año anterior), 1.159 hepáticos (+8%), 415 de pulmón (+15%), 311 cardíacos (+3%), 92 de páncreas (+12%) y 4 de intestino. Estas cifras fueron posibles gracias a las 2.196 personas que donaron sus órganos tras fallecer y a las 355 personas que donaron un riñón (350) o parte de su hígado (5 casos) en vida. Y son cifras que se prevén que sigan al alza, pues el mayor crecimiento en el número de trasplantes y donantes se vivió en los últimos cinco años anteriores a la pandemia por COVID-19. El balance del año 2022 permite retomar las líneas estratégicas del Plan “50X22” de la ONT, que persigue alcanzar los 50 donantes p.m.p. y superar los 5.500 trasplantes anuales, meta que se habría logrado en 2020 si no hubiera sido por la COVID-19 y que se espera alcanzar en 2023, si continúa la actual línea de crecimiento.

Tabla 1. Datos de trasplantes por comunidades autónomas en 2022.

Nº de órganos trasplantados en 2022	Total de órganos	Riñón	Hígado	Corazón	Pulmón	Páncreas	Intestino
Total	5.383	3.402	1.159	311	415	92	4
Andalucía	908	564	228	43	54	19	-
Aragón	113	84	25	4	-	-	-
Asturias, Principado	98	68	24	6	-	-	-
Balears, Illes	77	70	7	-	-	-	-
Canarias	174	123	28	22	-	1	-
Cantabria	165	64	22	21	54	4	-
Castilla y León	191	137	33	13	-	8	-
Castilla-La Mancha	70	70	-	-	-	-	-
Cataluña	1345	948	203	54	107	33	-
Comunitat Valenciana	544	305	138	28	65	8	-
Extremadura	91	63	28	-	-	-	-
Galicia	296	151	78	26	38	3	-
Madrid, Comunidad de	844	449	206	77	97	11	4
Murcia, Región de	166	90	55	16	-	5	-
Navarra, C. Foral de	235	167	68	-	-	-	-
País Vasco	235	167	68	-	-	-	-
Rioja, La	9	9	-	-	-	-	-

La actividad de trasplantes incluye trasplantes infantiles y de adultos. El guión significa “sin actividad”.

Fuente: Ministerio de Sanidad. Balance de actividad de la ONT, disponible en: www.ont.es

Cabe subrayar el hecho de que el proceso de trasplante, que en España está regulado por el Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, *por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad*, no se refiere exclusivamente al acto quirúrgico en que se “implanta” el órgano donado, sino que implica un proceso temporal amplio de medicación pre-, peri- y postrasplante enfocada al objetivo de prevenir o atenuar el rechazo del órgano. De hecho, tras un trasplante de órgano sólido (en adelante, TOS) los pacientes se enfrentan a una nueva situación vital en la que, para aumentar la supervivencia del órgano trasplantado, deben recibir tratamiento farmacológico crónico y seguir hábitos de vida saludables, por lo que es fundamental que tengan conocimientos adecuados al respecto.



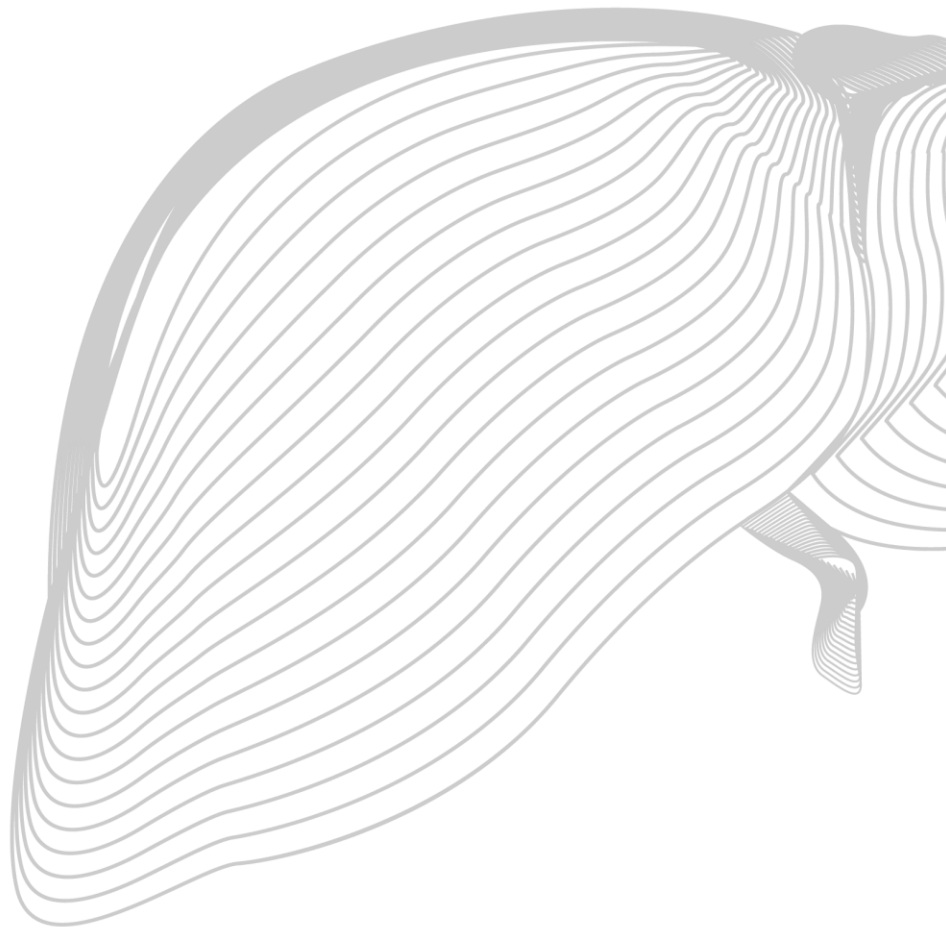
Los trasplantes de órganos constituyen uno de los más relevantes logros terapéuticos del siglo XX. Si bien hay referencias de intentos de trasplantes que datan incluso de 6 siglos a.C., el TOS se ha visto históricamente limitado por el rechazo agudo que solía conducir a la pérdida de los injertos y a una limitada supervivencia postrasplante del paciente. Esta operación venció la mayor parte de las barreras técnicas quirúrgicas en 1936, cuando el ruso Yu Yu Voronoy realizó el primer trasplante renal en humanos al aplicar las anastomosis vasculares desarrolladas en Lyon (Francia) por M. Jaboulay y A. Carrel y descritas en 1902 (Hamilton *et al.*, 1984). No sería hasta 1954 cuando se llevó a cabo con éxito el primer trasplante de que se tiene constancia y que corroboró la plausibilidad de la técnica. Fue un trasplante renal realizado en el hospital Peter Bent Brigham de Boston entre dos gemelos genéticamente idénticos, por lo que no hubo necesidad de tratamiento inmunomodulador. Se abrió entonces la puerta a la investigación en este campo clínico y al desarrollo de la farmacología inmunosupresora, necesaria para conseguir trasplantes entre individuos genéticamente diferentes, que se consideró una barrera insuperable hasta finales de la década de los 50 del siglo pasado.

Por aquel entonces, para tal fin, se empleaban dosis subletales de irradiación del cuerpo completo combinadas con cortisona. Eran tratamientos que, a pesar de que aportaban una adecuada inmunosupresión, producían una aplasia medular grave que desembocaba en la muerte de los pacientes como consecuencia de numerosas infecciones. El punto de inflexión tuvo lugar en 1959, cuando se descubrió que la 6-mercaptopurina (6-MP) suprimía el sistema inmunitario. Poco después, se realizó el primer ensayo clínico con una combinación de corticosteroides y 6-MP, que obtuvo tasas de supervivencia del aloinjerto a un año en el rango del 40-50 %. Unos años más tarde, la 6-MP fue reemplazada por su profármaco azatioprina, igual de efectivo, pero menos tóxico, que fue el inmunosupresor empleado en el primer trasplante de un órgano cadavérico en 1962, cuyo receptor sobrevivió un año. En esa década también se introdujo la inmunoglobulina antitimocítica para tratar los episodios de rechazo resistentes a los corticosteroides y, más tarde, como parte del protocolo de inducción. En los posteriores ensayos clínicos se alcanzaban ya tasas de supervivencia del injerto a un año en torno al 70 %.

A principios de la década de 1980, se produjo el segundo gran hito en la historia de la inmunosupresión clínica con la introducción de la ciclosporina, que aumentó notablemente las tasas de supervivencia de los injertos a un año por encima del 80 %, no solo para injertos renales sino también para otros órganos (van Sandwijk *et al.*, 2013). Desde entonces, y especialmente en los últimos 20 años, el arsenal inmunosupresor se ha ampliado significativamente con la introducción de nuevos fármacos, como tacrolimus, micofenolato de mofetilo o sirolimus y everolimus, y anticuerpos monoclonales, como basiliximab o alemtuzumab.

Con la mejora en las pruebas de detección cruzada de moléculas de Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) y las actuales técnicas quirúrgicas y tratamientos inmunosupresores se consiguen altas tasas de éxito, no solo en términos de supervivencia sino también de calidad de vida de los pacientes. A modo de ejemplo, la supervivencia media del trasplante renal, el tipo mayoritario (supone casi dos de cada tres trasplantes), supera actualmente en España el 93-96 % al primer año, y se sitúa en torno al 85-90 % a los 5 años y al 70-80 % a los 10 años (según implica a un donante fallecido o vivo, respectivamente). Se estima que cada trasplante renal supone una supervivencia media de más de 19 años para el paciente, estando vivos más allá de los 10 años postrasplante entre el 72-80 % de los receptores (López *et al.*, 2021).

A pesar de las mejoras alcanzadas en los tratamientos, aún existen dos importantes retos. Por un lado, la elevada morbilidad asociada al tratamiento inmunosupresor de por vida para mantener dicho trasplante, manifestada a nivel cardiovascular, con infecciones oportunistas y la aparición de tumores, entre otros muchos problemas de salud. Y por otro, la aparición de rechazo inmunológico – aloinmunidad– agudo y crónico, que en muchos trasplantes conducen a la pérdida del injerto, como consecuencia de un exceso de inmunidad frente a tejidos extraños al individuo.



1.

LA INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE



1. La inmunología del trasplante

A grandes rasgos, se puede establecer una dicotomía en las respuestas del sistema inmunitario humano frente a moléculas de origen exógeno. Por un lado, la **inmunidad innata**, nativa o inespecífica, comprende estructuras anatómicas, células fagocitarias y eosinofílicas en sangre y tejidos, y algunas células linfoides como células citotóxicas naturales o *natural killer*. Se integra también por proteínas de los sistemas biológicamente activos del complemento, de la coagulación y fibrinólisis sanguíneas y de las cininas, es decir, todos aquellos sistemas que participan de manera primordial en el desarrollo inicial de la inflamación tisular. Estas primeras barreras están presentes antes de la exposición del individuo y no discriminan entre la mayoría de las sustancias exógenas, sin aumentar tampoco tras la exposición.

Por otro lado, una serie de mecanismos adicionales de defensa inducibles por la exposición del individuo a ciertas sustancias exógenas denominadas antígenos: la **inmunidad adquirida**, adaptativa o específica. Esta se caracteriza por una alta especificidad en el reconocimiento de moléculas inductoras y por aumentar en magnitud con exposiciones sucesivas a antígenos concretos. Se media por la participación de células linfoides cuyas membranas están provistas de receptores que les permiten identificar, conjugar y activarse por un epítipo (determinante antigénico) exclusivo. Dichas células responden a un estímulo específico induciendo la producción de células efectoras (**inmunidad celular**) o sintetizando moléculas de anticuerpos (**inmunidad humoral**), ambas con la capacidad de reaccionar en forma estricta con el epítipo que determinó la activación inicial del sistema (Ayala, 2008).

Tolerancia inmunológica

Se define como la ausencia –atenuación– de respuesta del sistema inmunitario, tanto a nivel de linfocitos T como de linfocitos B, frente a un antígeno en particular, y comienza tras el primer contacto con este. Es pues, un fenómeno adquirido que discrimina entre lo propio y lo ajeno y rige las complicaciones relacionadas con el rechazo a los órganos trasplantados.

Los **linfocitos** son las principales células del sistema inmunitario implicadas en la tolerancia. De entre ellos, los **linfocitos T** son los mayoritarios y se clasifican en tres subgrupos similares en morfología, pero distintos desde el punto de vista fenotípico y de producción de proteínas:

- > La población de linfocitos T **cooperadores o helper (Th)** se caracteriza por la presencia en su superficie de la molécula CD4, y se subdivide en células Th1, Th2, Th17, Th9 y linfocitos T reguladores (Treg). En presencia de factores de crecimiento y citocinas específicas, sus precursores celulares –células Th0– interaccionan con las células del sistema inmunitario innato y pueden diferenciarse hacia las distintas líneas, con diferente capacidad reguladora y productora de citocinas, y relacionadas con distintos efectos y patologías (**Figura 1**).
- > Los linfocitos T **citotóxicos (Tc)** expresan en su superficie la molécula CD8 y son los responsables de los fenómenos de respuesta inmune de citotoxicidad mediada por células, fundamentales frente a infecciones virales, bacterianas y parasitarias, así como frente al crecimiento de células tumorales y también en las respuestas de rechazo a órganos. También se subdividen en dos poblaciones: Tc1 (secretan IFN- γ) y Tc2 (secretan IL-4); ambas tienen la misma función citolítica, pero inducen la respuesta de células Th1 o Th2, respectivamente.
- > Por último, los linfocitos T **supresores (Ts)** son también CD8+ y su función es reguladora de la respuesta humoral y celular (Barbarroja, 2011).

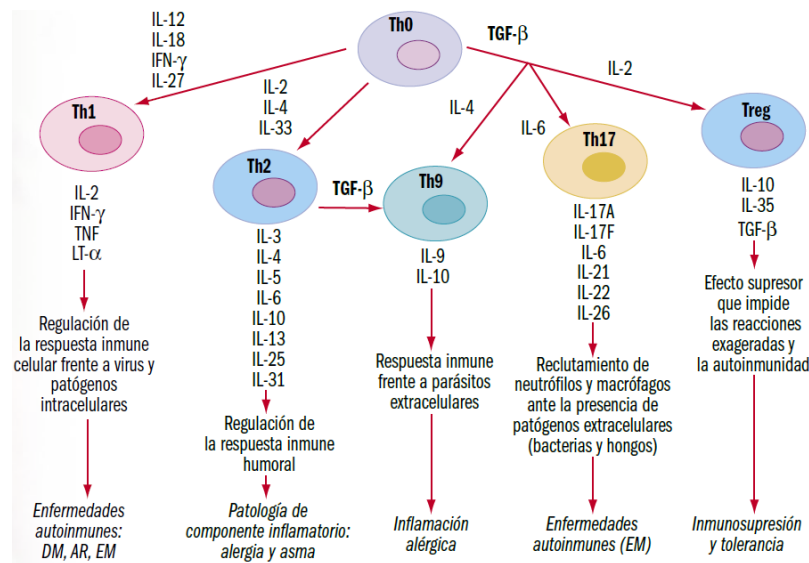


Figura 1. Diferenciación de las células Th, perfil de producción de citocinas, función efectora y patologías relacionadas. AR: artritis reumatoide; DM: diabetes mellitus; EM: esclerosis múltiple; IFN: interferón; IL: interleucina; LT: linfotoxina; TGF: factor de crecimiento transformante; Treg: linfocitos T reguladores.

En la comprensión de la respuesta inmunitaria a un trasplante cobran especial importancia los mecanismos de respuesta frente a antígenos externos que, si bien son esenciales en la lucha frente a microorganismos patógenos, también lo son en la implantación de órganos o tejidos procedentes de otros individuos, permitiendo la supervivencia de un órgano trasplantado.

Los fallos en esos mecanismos de tolerancia regirán el llamado *rechazo inmunológico*, motivado por el proceso inflamatorio que sufren todos los tejidos trasplantados de individuos genéticamente diferentes (excluyendo, pues, el trasplante entre gemelos homocigóticos), fruto de una respuesta inmunitaria específica, celular (por linfocitos T y macrófagos) y humoral (por los anticuerpos producidos en células plasmáticas derivadas de linfocitos B activados). Esa **respuesta inmunitaria alógena** o **aloimmune** que acontece en un TOS –así llamada por tratarse de tejidos provenientes de individuos de la misma especie– puede destruir el injerto por varios mecanismos.

Entre los mayores responsables de casi todas las reacciones de rechazo rápido a trasplantes se encuentran las moléculas del **CMH**², también llamadas *antígeno de leucocito humano* (HLA), codificadas en el brazo corto del cromosoma 6. Las moléculas CMH presentes en el órgano del donante (alomoléculas) pueden activar a los linfocitos T alorreactivos del receptor una vez que son presentadas a estos por dos vías: a) directa, cuando se produce un reconocimiento por el linfocito T de la molécula CMH no procesada y presentada por una CPA del donante, por la similitud estructural con las moléculas CMH del receptor; o b) indirecta, si las alomoléculas del CMH son captadas y procesadas por las CPA dando lugar a fragmentos peptídicos que se unen a las propias moléculas CMH del receptor, que sería el mismo proceso que acontece con otros antígenos extraños, como los microbianos.

² Las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) actúan a modo de "bandejas" en que los antígenos se presentan a los linfocitos T y determinan el tipo de respuesta. Tienen carácter polimórfico, pudiéndose diferenciar entre tres tipos: i) CMH clase I: se encuentran en casi todas las células del organismo (excepto en eritrocitos) y su función principal radica en la presentación de péptidos de antígenos intracelulares, por lo general de origen vírico, a los linfocitos T citotóxicos CD8+; ii) CMH clase II: se expresan en linfocitos B, macrófagos, células dendríticas y algunos endotelios, y presentan generalmente los péptidos en que se fraccionan las proteínas extracelulares extrañas, permitiendo su reconocimiento por linfocitos T cooperadores CD4+; y iii) CMH clase III: incluyen los componentes del complemento, varias enzimas, cininas como el factor de necrosis tumoral, y otras proteínas importantes en la presentación y procesamiento de los antígenos.

Por otro lado, el alotrasplante contiene CPA que migran junto a los aloantígenos del injerto (u órgano trasplantado) hasta los ganglios linfáticos regionales del receptor, donde son reconocidas por las CPA del receptor. Allí los antígenos exógenos son procesados y expresados junto a las moléculas del CMH del receptor para su posterior presentación a los linfocitos T circulantes, que se activarán. Es esa activación de los linfocitos alorreactivos del receptor y su migración junto a las CPA hasta el injerto la causa que subyace al rechazo.

Cada una de las células T muestra miles de receptores diferentes en su superficie y puede unirse, por mediación del receptor de célula T (RCT- CD3), a miles de complejos CMH-péptido. Además de la formación de estos complejos, varias moléculas de la superficie del linfocito T interactúan con las CPA, aportando señales secundarias que se requieren para la activación completa de los linfocitos T y su estimulación para una respuesta adecuada (Holt, 2017). Por efecto de esa activación, los linfocitos T atacan a las células del aloinjerto a través de dos mecanismos **(Figura 2)**:

Las células Th CD4+ alorreactivas del receptor se diferencian para producir citocinas que lesionan el injerto mediante reacciones similares a las de hipersensibilidad retardada, que son las más importantes en el rechazo crónico de aloinjertos.

Los linfocitos Tc CD8+ activados por la vía directa eliminarán células nucleadas del injerto que expresan alomoléculas CMH clase I, siendo las células más importantes en el rechazo agudo; los linfocitos Tc CD8+ activados por vía indirecta se limitan al CMH propio, por lo que no pueden eliminar de manera directa las células extrañas del injerto.

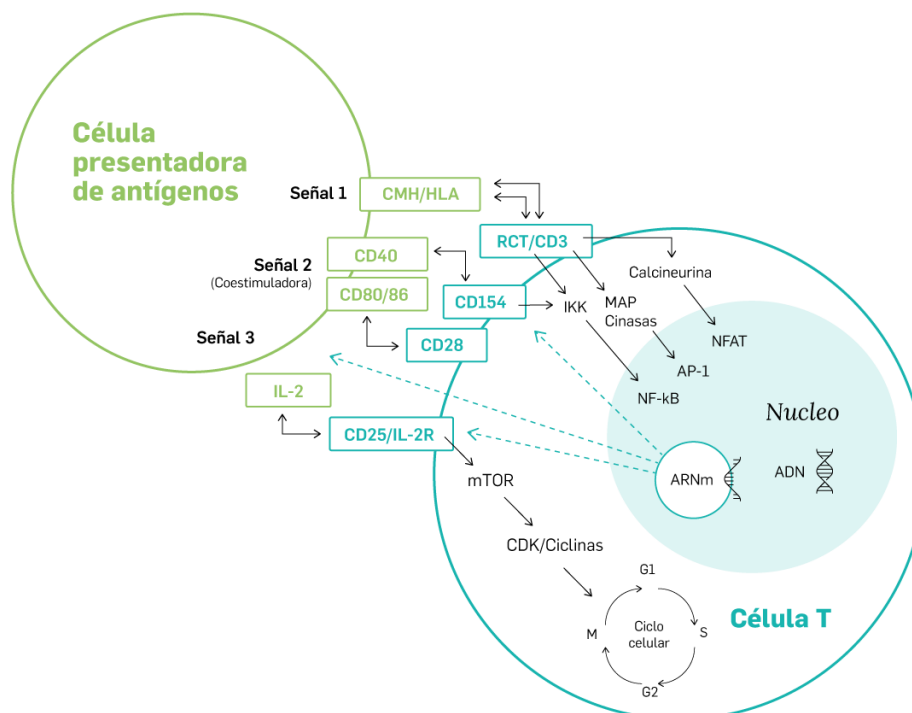


Figura 2. Modelo de activación de las células. Adaptada de (Kumbala et al., 2013).

CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad; HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos; IL: interleucina; RCT: receptores de células T; NFAT: Factor nuclear de células T activadas; mTOR: molécula diana de la rapamicina.

Por otro lado, la unión entre los linfocitos B del receptor (tras una identificación específica por parte de sus receptores de membrana) con las moléculas de CMH del donante, seguido de la interacción con células T, conduce a esos linfocitos B a la producción de inmunoglobulinas contra el CMH del donante que se podrán unir al injerto y desencadenar la destrucción de las células extrañas mediante la cascada del complemento y la acción de células NK (Stolp et al., 2019).



Rechazo de órganos trasplantados

Según se ha avanzado, el rechazo inmunitario a los aloinjertos se produce principalmente a través de las acciones por distintos mecanismos de linfocitos CD4+ y CD8+ alorreactivos y aloanticuerpos. La experiencia clínica adquirida sobre todo en trasplantes renales ha permitido clasificar el rechazo de órganos en tres tipos según sus características histopatológicas y su evolución temporal, aunque los mecanismos subyacentes no han sido del todo dilucidados.

RECHAZO HIPERAGUDO

Ocurre en los primeros minutos y horas postrasplante como consecuencia de una oclusión trombótica de la vasculatura del injerto (anastomosis entre los vasos del receptor y los del injerto). La causa principal es la existencia en la circulación del huésped de **aloanticuerpos** preformados que se unen a los antígenos del grupo sanguíneo ABO endoteliales –también sobre los hematíes– del donante o a las moléculas del CMH. Dichos anticuerpos migran al interior del órgano trasplantado y se unen al endotelio, donde reclutarán a células proinflamatorias, provocando una activación del complemento que origina una lesión vascular conducente a la activación plaquetaria. La agregación plaquetaria también se ve favorecida por la secreción de factor de von Willebrand de alto peso molecular desde las células endoteliales activadas. El estado procoagulante contribuye a la rápida trombosis y oclusión intravascular que provoca isquemia irreversible del injerto por necrosis de la pared vascular.

Actualmente, la rigurosa selección del grupo sanguíneo del donante y el estudio de su compatibilidad con el receptor han permitido superar esta causa de rechazo hiperagudo en los trasplantes. Sin embargo, todavía se observan algunos casos de rechazo por la existencia de anticuerpos IgG frente a aloantígenos proteicos (moléculas del CMH u otros de células endoteliales), sintetizados en exposiciones previas, como transfusiones sanguíneas, trasplantes anteriores o embarazos múltiples; si el título de aloanticuerpos es bajo y el rechazo hiperagudo se desarrolla de forma más lenta, en varios días (pero siempre antes que el rechazo agudo), se le denomina **rechazo acelerado**.

RECHAZO AGUDO

Acontece en un periodo de varios días a meses, tras la primera semana postrasplante, como consecuencia de un proceso de inflamación intersticial del injerto por una lesión vascular y de células parenquimatosas en el que interviene una **respuesta mixta celular y humoral**. Las células principalmente implicadas en este tipo de rechazo son los linfocitos T alorreactivos capaces de reconocer aloantígenos del injerto, en concreto, moléculas CMH de células endoteliales y parenquimatosas presentadas por CPAs. Por un lado, los CD8+ reconocen y lisan directamente las células del injerto de una forma muy específica, siendo predominantes en los casos de rechazo agudo, mientras que los CD4+ participan mediante la secreción de citocinas proinflamatorias y en la inducción de reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado. Por otra parte, los aloanticuerpos intervienen cuando en el injerto hay antígenos de la pared vascular, induciendo la activación del complemento y el reclutamiento de neutrófilos, que también desencadena la isquemia trombótica del injerto (Choudhary *et al.*, 2017).

Desde el punto de vista de la histología, hay necrosis transmural de las paredes vasculares del injerto, distinta de la necrosis típica del rechazo hiperagudo. El hallazgo inicial es la *endotelitis microvascular*, seguida de *arteritis de la capa íntima* de las arterias de mediano calibre (signo de rechazo grave que conduce a insuficiencia aguda del órgano si no se trata a tiempo). Se entiende que cuanto más vascularización tenga el órgano trasplantado, más posibilidades tiene de ser destruido por rechazo agudo; tal es el caso del tejido renal. Por el contrario, terapias que deplecionen leucocitos de la circulación periférica serán eficaces en la prevención y reversión de este tipo de rechazo.

RECHAZO CRÓNICO

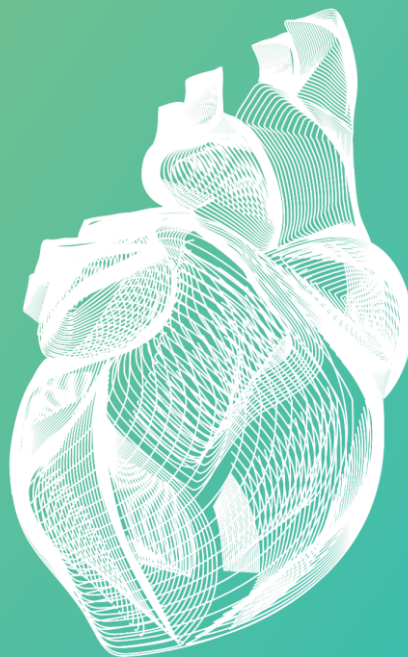
Hoy en día es la principal causa de rechazo y su manejo y prevención en la práctica clínica, es el gran reto terapéutico de la optimización de la inmunosupresión postrasplante. Tiene lugar en un periodo de tiempo prolongado de varios meses o años posteriores al trasplante (habitualmente entre 6 meses y 1 año), y se caracteriza por la presencia de fibrosis y alteraciones vasculares que llevan a la pérdida de funcionalidad del órgano, en un proceso en que cobran mayor importancia los linfocitos T CD4+ y los B frente a los linfocitos T CD8+.

Con una histología que depende del órgano trasplantado³, la fisiopatología subyacente al rechazo crónico no se ha caracterizado por completo, habiéndose planteado un mecanismo multifactorial que involucra la secreción de citocinas profibróticas por células T y la producción de aloanticuerpos por células B que activan la vía clásica del complemento y provocan un daño crónico del órgano, con cicatrización tras la necrosis parenquimatosa del rechazo agudo (factor de riesgo de rechazo crónico al iniciar el proceso de fallo funcional). Se asemeja a una forma especial de hipersensibilidad retardada crónica a nivel del parénquima, en que los linfocitos T se activan por aloantígenos de la pared vascular del injerto y provocan que los macrófagos secreten factores de crecimiento de las células musculares lisas, como IFN- γ . La causa más importante de rechazo crónico en órganos vascularizados –en especial, corazón y riñón– parece ser la oclusión arterial secundaria a la proliferación de células musculares lisas de la capa íntima endotelial, proceso conocido como *arteriosclerosis acelerada* o del injerto.

³ En un trasplante de pulmón, el rechazo crónico se manifiesta como un engrosamiento de las vías respiratorias de pequeño calibre (bronquiolitis obliterante). En un trasplante de hígado, como una vía biliar fibrosada y no funcional (síndrome de la vía biliar evanescente). Y en un trasplante de riñón, con oclusión de la luz vascular por células musculares lisas y aparición de tejido conectivo en la íntima vascular (nefroangiosclerosis).

2.

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES



2. Fármacos inmunosupresores

El reto fundamental en el tratamiento de un paciente trasplantado será el de inducir mecanismos de tolerancia frente a los antígenos externos que resulten en la delección o anergia de células T aloespecíficas, para que no respondan frente al órgano trasplantado. Los criterios empíricos que condujeron a la introducción en terapéutica de los primeros inmunosupresores han dado paso a búsquedas selectivas basadas en el conocimiento cada vez más preciso de los procesos biológicos implicados en la inmunidad, que ha conducido a una mayor especificidad de los fármacos tanto en su diana biológica como en su mecanismo de acción, si bien sus efectos adversos siguen siendo un factor limitante.

Los fármacos indicados en la prevención o reversión del rechazo en los TOS se podrían clasificar, a grandes rasgos, en tres grupos:

- a) **Fármacos que interfieren sobre la acción del antígeno en el receptor del linfocito T.** Este grupo incluiría a las inmunoglobulinas antitimocíticas y antilinfocíticas, así como a todos los anticuerpos específicos (por ejemplo, basiliximab o alemtuzumab).
- b) **Fármacos que interfieren en la transmisión del estímulo al núcleo celular.** Inhiben la expresión génica que conduciría a la síntesis de IL-2 y otras citocinas, o interfieren con la respuesta proliferativa al estímulo de la IL-2: glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina o inhibidores de mTOR.
- c) **Fármacos que interfieren en la división celular.** Pretenden impedir la proliferación de leucocitos (sobre todo, de linfocitos T) afectando lo menos posible al resto: azatioprina o micofenolato de mofetilo.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides o corticosteroides son ampliamente empleados, además de con otros muchos fines terapéuticos, para alcanzar la inmunosupresión en pacientes trasplantados, gracias a que poseen un mecanismo de acción muy amplio como fármacos inmunosupresores y antiinflamatorios. Su acción inmunosupresora es potente e inespecífica: actúan mediante la inhibición de la función de los macrófagos y linfocitos sobre la capacidad quimiotáctica, el procesamiento y la presentación del antígeno, y la síntesis y liberación de IL-1 y de otras citocinas que activan a los linfocitos. Parece que también regulan la expresión de muchos genes relacionados con citocinas y factores de muerte programada en células T inmaduras, e interfieren con la capacidad del linfocito Th activado para producir IL-2 y, por tanto, impiden la propagación de la respuesta inmunitaria. Aunque la IL-1 participa en la activación de los linfocitos B, los corticoides tienen un efecto limitado sobre la producción de anticuerpos.

La **prednisolona**, la **prednisona** y la **metilprednisolona** son los fármacos más comúnmente empleados en pacientes trasplantados (**Figura 3**). Todos se convierten a la prednisolona activa en el organismo y persisten durante periodos de 24 h, por lo que una única administración diaria por vía oral es suficiente en la fase de mantenimiento, preferentemente administrada con alimentos para reducir la irritación gástrica. Hay que tener en cuenta que una sola dosis matutina suprime menos el eje hipotálamo-hipófisis que una pauta de dosis divididas.

Los regímenes posológicos de corticoides en inmunosupresión varían según los protocolos de práctica clínica de cada centro y el tipo de trasplante, pero es común que la dosis más alta de esteroides se prescriba en el momento del trasplante. Siguen siendo fármacos de primera línea para tratar y prevenir el rechazo agudo celular del aloinjerto durante los primeros meses postrasplante en dosis progresivamente descendentes, aunque la evidencia sobre su dosis o la duración del



tratamiento en esta situación es limitada.

Los regímenes estándar de glucocorticoides pueden incluir metilprednisolona por vía intravenosa a dosis iniciales de 250-1.000 mg (es frecuente el cambio posterior a prednisona oral a 0,8-1 mg/kg/día en dos dosis diarias), seguida de una reducción gradual durante los 3-10 días siguientes. Dependiendo del tipo y causa de trasplante, los corticoides pueden llegar a reducirse a una dosis de mantenimiento diaria de 2,5 a 5 mg/día e incluso pueden llegar a suspenderse, por ejemplo, existen protocolos de trasplante hepático en el que, si la causa del trasplante no es autoinmune, el corticoide se suspende a los 7 días postrasplante. Regímenes prolongados durante un periodo de 3 a 6 meses postrasplante, unidos a una monitorización intensa de la funcionalidad orgánica, suelen constituir el tratamiento estándar en los receptores de trasplante renal. Además, administrados en el periodo preoperatorio, 1 hora antes de la administración de inmunoglobulina antitimocítica, pueden minimizar el síndrome de liberación de citocinas asociado a esta.

A pesar de la contrastada eficacia inmunosupresora, tienen múltiples **efectos secundarios** agudos y crónicos que deben tenerse muy presentes. De carácter multiorgánico, por la presencia de receptores de esteroides no solo en células linfoides sino en casi todos los tejidos del organismo, destacan aquellas reacciones adversas sobre el metabolismo (intolerancia a la glucosa e hiperglucemia, aumento de peso, retención hidrosalina, hiperlipidemia, etc.), hipertensión arterial, osteoporosis, atrofia muscular o inhibición del crecimiento, entre otros. Todo ello, unido a la morbilidad asociada con la administración crónica (favorecen la recidiva viral y tumoral), restringe su empleo durante largos periodos de tiempo, ya que en ocasiones acaba afectando negativamente a la supervivencia del injerto, además del perjuicio sobre la calidad de vida del paciente, debido al desarrollo de acné, hirsutismo y *rasgos cushingoides*.

Con la introducción en terapéutica de los nuevos inmunosupresores de mecanismo de acción más específico, en los últimos años muchos autores han sugerido que la sustitución de los glucocorticoides puede contribuir a evitar los efectos adversos derivados de su uso. El uso de otros agentes inmunosupresores de inducción permite, además, una menor dosificación de los mismos, pudiendo limitar el empleo de corticoides a las primeras semanas postrasplante e incluso permitir regímenes de terapia de mantenimiento sin esteroides (Castedal *et al.*, 2018). En el caso de niños se tiende a prescindir de este grupo de fármacos para evitar alteraciones en el desarrollo.

No obstante, una extensa revisión sistemática de la Biblioteca Cochrane ha determinado que, en base a la evidencia disponible, no se puede aún concluir a favor o en contra de los beneficios de eliminar o sustituir estos agentes del tratamiento inmunosupresor (Fairfield *et al.*, 2018). Además, la retirada brusca de los corticosteroides a menudo precipita una inmunidad exagerada que puede desencadenar el rechazo acelerado del injerto.

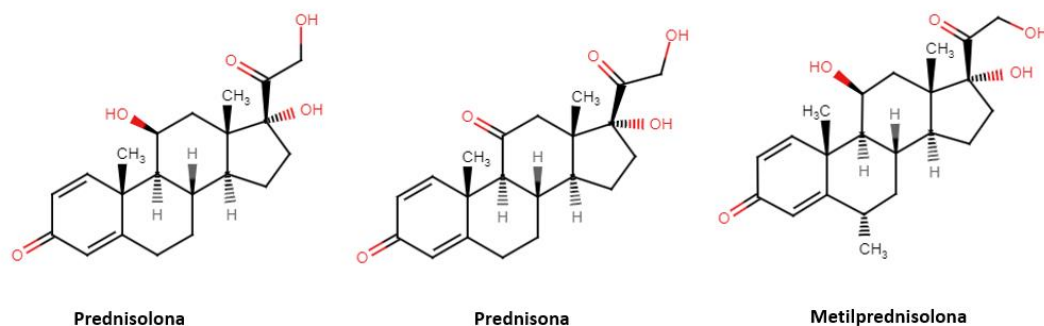


Figura 3. Estructuras químicas de los glucocorticoides más ampliamente usados en pacientes trasplantados.

Inhibidores de la calcineurina

Son fármacos que suprimen la liberación de IL-2 y otras citocinas proinflamatorias (IL-3, IL-4, TNF- α , CD40L, IFN- γ , etc.) al inhibir las acciones de la calcineurina intracelular, enzima que participa en la transducción de señales mediante la defosforilación del factor nuclear de células T activadas (NFAT) para inducir su síntesis (**Figura 4**). De tal forma, bloquean la diferenciación y proliferación de los linfocitos T citotóxicos, los principales responsables del rechazo del injerto. También inhiben la proliferación de los linfocitos B dependiente de los linfocitos Th y la expresión del receptor de la IL-2.

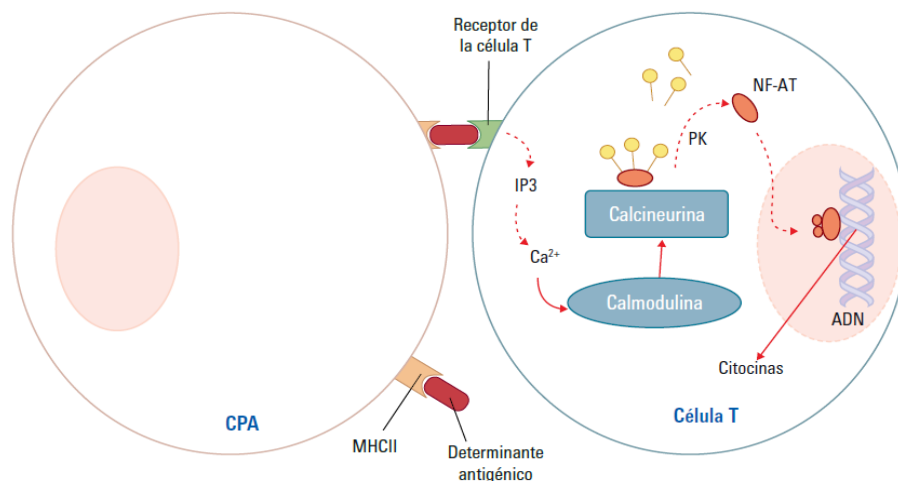


Figura 4. Papel de la calcineurina en la liberación de citocinas inducida por antígeno. CPA: células presentadora de antígeno; IP3: inositol trifosfato; MHCII: complejo principal de histocompatibilidad; PK: proteína cinasa; NF-AT: factor nuclear de activación de las células T.

En este grupo se incluyen el **tacrolimus** y la **ciclosporina A** (**Figura 5**). Son los inmunosupresores más potentes y conforman el eje de la inmunosupresión –de mantenimiento, principalmente– de los pacientes trasplantados.

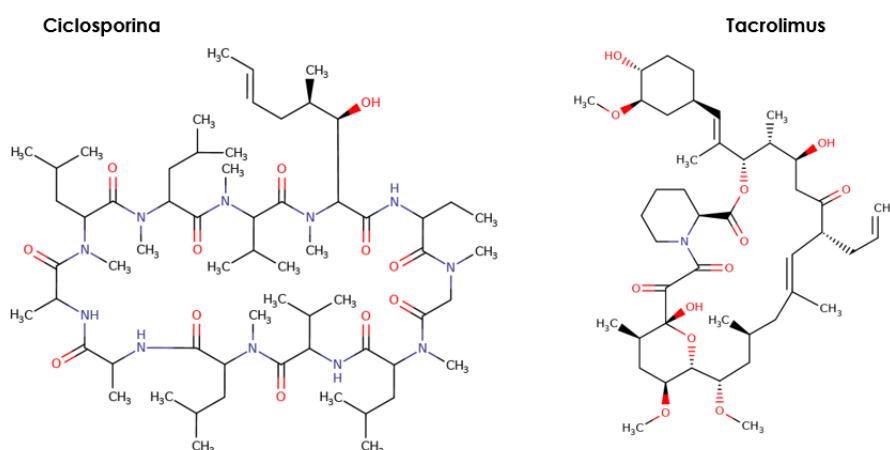


Figura 5. Estructura química de los dos fármacos inhibidores de la calcineurina disponibles.



El **tacrolimus** es un agente macrólido descubierto en 1985 del caldo de fermentación de una muestra de suelo japonés que contenía la bacteria *Streptomyces tsukubaensis*. Desde su aprobación inicial en la década de 1990 para la prevención del trasplante hepático y renal, su uso se ha extendido en el trasplante de distintos aloinjertos. A nivel celular, la inhibición de la calcineurina está mediada por la unión del complejo previamente formado entre tacrolimus y FKBP12, una proteína relacionada con las ciclofilinas y que actúa como chaperona en el plegamiento de proteínas con residuos de prolina. Esa inhibición es 10-100 veces más potente que la de ciclosporina, pero el efecto posterior es el mismo: bloquea la translocación al núcleo del NF-AT, induce la apoptosis de linfocitos T alorreactivos y disminuye la actividad del AMPc dependiente de la proteína cinasa A.

Diversos estudios clínicos multicéntricos aleatorizados han demostrado que el uso de tacrolimus en la inmunosupresión de mantenimiento en TOS es igual o más eficaz que regímenes de tratamiento basados en ciclosporina, y se asocia a un menor riesgo de rechazo agudo, de pérdida del injerto y de mortalidad del paciente, sobre todo durante el primer año postrasplante. Con la ventaja de que puede asociarse a anticuerpos monoclonales como inductores previos y también a otros inmunosupresores, la creciente evidencia lo ha posicionado en la primera línea de elección para la prevención del rechazo a aloinjertos, normalmente administrado en la fase temprana postrasplante por vía oral a dosis de 0,10-0,30 mg/kg/día (Shrestha, 2017). Su estrecho margen terapéutico hace necesario monitorizar y ajustar las concentraciones plasmáticas de forma individualizada.

Las más recientes formulaciones de liberación prolongada permiten su administración por vía oral en una única dosis diaria, preferentemente en ayunas para maximizar la absorción intestinal, pudiéndose recurrir a la vía intravenosa o sublingual (menos frecuentemente, a la vía nasogástrica o enteral con acceso pospilórico) en pacientes con imposibilidad de recibir formas orales.

El perfil de efectos adversos de tacrolimus, también dosis-dependiente, es similar al de otros inmunosupresores en cuanto al riesgo de desarrollo de procesos malignos e infecciones. Como la ciclosporina, puede provocar nefrotoxicidad y neurotoxicidad. Sin embargo, parece menos propenso que esta, a causar hipertensión o hipercolesterolemia, pero se asocia a un mayor riesgo de desencadenar diabetes insulino-dependiente (Muduma *et al.*, 2016). Otras reacciones adversas descritas para tacrolimus son: hipercalcemia, hipomagnesemia y síntomas gastrointestinales.

Por su parte, la **ciclosporina** es un péptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos, originalmente obtenido del hongo *Tolypocladium inflatum*, que ejerce la inhibición de la calcineurina mediante la formación previa de un complejo por unión a la ciclofilina. En pacientes tratados con ciclosporina, se han descrito reducciones de hasta un 50 % en la actividad de la calcineurina, manteniendo así un grado de respuesta inmune suficiente para mantener las defensas del huésped. Es el único inmunosupresor que no es citotóxico, por lo que no produce toxicidad medular y puede utilizarse durante el embarazo, al igual que el tacrolimus.

Su administración se realiza por vía intravenosa u oral⁴, y, aunque su uso ha quedado relegado por el tacrolimus se ha empleado ampliamente en la profilaxis del rechazo de trasplantes de órganos y sigue empleándose con tal fin para los trasplantes de médula ósea. Como pauta más común en TOS, se suelen administrar 10-15 mg/kg/día de ciclosporina en 2 dosis en las 12 horas previas al trasplante, manteniéndose durante 1-2 semanas postrasplante a dosis de 2-6 mg/kg/día. Si solo se administra en el periodo posoperatorio, generalmente se acompaña de otro inmunosupresor para evitar el rechazo agudo temprano.

⁴ La biodisponibilidad de la formulación oral desarrollada inicialmente era baja y muy variable (10-70 %), dependiente de diversos factores como la presencia de sales biliares para la digestión de las grasas y la liberación y absorción de ciclosporina A, de la velocidad de tránsito intestinal y el contenido en grasas de la dieta, además de la posible existencia de un efecto de primer paso intestinal mediado por enzimas del citocromo P-450 y por la glicoproteína P. Esa formulación fue posteriormente sustituida por una microemulsión que incrementa la absorción en un 25-30 % y disminuye la variabilidad intra e interindividual, haciéndola más independiente de la presencia de sales biliares o de la dieta.

Es un fármaco con un gran potencial de interactuar con otros fármacos –especialmente en pacientes con disfunción hepática y edad avanzada–, como se tratará más adelante. Por ello, y debido a su compleja farmacocinética, la medición y el ajuste de sus niveles plasmáticos son críticos, variando los rangos terapéuticos según factores como el tipo de órgano injertado y su toxicidad.

A este respecto, la nefrotoxicidad es el principal efecto adverso de la ciclosporina. Ocurre en un 25 % de los pacientes con TOS (no solo de riñón) y limita su uso en muchos casos, sobre todo por vía intravenosa (siendo la vía oral preferente en la mayoría de los pacientes). El daño renal que induce, de carácter dosis-dependiente, afecta a las arteriolas aferentes renales mediante una lesión endotelial reversible que cursa con mayor contractilidad de las células mesangiales, pudiendo también producir fibrosis intersticial irreversible a los 3 meses postrasplante. Todo ello conduce potencialmente a insuficiencia renal, con una excreción de sodio reducida, hipercalcemia, acidosis hiperclorémica e hipomagnesemia, que complica el manejo de los pacientes.

Asimismo, presenta toxicidades no renales, entre las que destacan: hipertensión, aumento de los niveles séricos de aminotransferasas y bilirrubina, hirsutismo e hiperplasia gingival; la hiperlipidemia e intolerancia a la glucosa pueden aparecer si se coadministra con esteroides.

Antiproliferativos

Tanto el **micofenolato de mofetilo** como el **micofenolato sódico** se convierten rápidamente *in vivo* por hidrólisis hepática a ácido micofenólico (AMF, **Figura 6**), cuyo mecanismo de acción inmunosupresor se basa en la interferencia de la síntesis *de novo* de purinas. En concreto, el AMF inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa, que media la vía de síntesis de nucleótidos de guanina y adenina en células linfocitarias funcionales. Así, el fármaco provoca el agotamiento intracelular de nucleótidos y nucleósidos de guanosina, lo cual, en última instancia, supone una inhibición selectiva de la proliferación y expansión clonal de linfocitos T y B (que dependen de la síntesis *de novo* de purinas), con efectos mínimos sobre otras células.

El efecto del ácido micofenólico incluye, pues, la inhibición de las respuestas proliferativas de linfocitos T y B y de su estimulación por aloantígenos. Su potencia inmunosupresora es menor que la de los anticalcineurínicos, por lo que se suele emplear asociado a ellos (y a corticoides) en la profilaxis del rechazo agudo de trasplante renal, cardíaco, pulmonar y hepático, o como monoterapia en el manejo a largo plazo si es necesario suspender los inhibidores de la calcineurina por sus efectos secundarios, principalmente nefrotóxicos.

Generalmente administrado por vía oral, las dosis normales de micofenolato se sitúan entre 1,5-3 g/día, divididas en 2 tomas diarias (van Gelder *et al.*, 2015). El recubrimiento entérico de algunos comprimidos permite que estos sean gastrorresistentes y retrasen la liberación hasta el intestino delgado, de manera que consiguen mejorar la tolerabilidad gastrointestinal del micofenolato de mofetilo.

También se usa por vía intravenosa en la inmunosupresión de inducción y en el postrasplante inmediato, cuando el paciente tiene dificultades para tragar comprimidos.

En su perfil seguridad, destacan por su frecuencia precisamente los efectos adversos digestivos (diarrea, principalmente) y también los de tipo hematológico-medulares (puede provocar citopenias, a veces graves), que a veces son limitantes de la dosis y provocan ajustes posológicos o interrupciones del tratamiento. No obstante, los signos de nefro-, neuro- y hepatotoxicidad son mucho menos frecuentes que con los fármacos anteriores. Además, el AMF y sus derivados se han asociado con un riesgo incrementado de abortos en el primer trimestre del embarazo y de malformaciones congénitas. Tal riesgo ha sido objeto de evaluación por las agencias reguladoras,



de modo que actualmente se recomienda que las mujeres en edad fértil, quienes deben ser asesoradas al respecto, se sometan a un test de embarazo antes y durante el tratamiento, y que empleen métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento con AMF y sus derivados, hasta al menos 6 semanas después de cesar el mismo.

Una mención especial entre los fármacos inhibidores de la división celular merece **azatioprina**, que supuso una revolución en la terapéutica farmacológica de los trasplantes en la década de 1960, aunque su uso actualmente es muy limitado en pacientes con TOS por la disponibilidad de fármacos más efectivos y seguros.

Enmarcado en el grupo de los análogos de purinas, inhibe la síntesis celular y la proliferación de los linfocitos T y B una vez son activados por la IL-2, reduciendo el riesgo de rechazo al aloinjerto. Se trata de un profármaco imidazólico de la 6-mercaptopurina (**Figura 6**), en la que se convierte rápidamente; serán sus metabolitos activos, nucleótidos de 6-tioguanina, los que conducen a la inhibición del primer paso de la síntesis de purinas (la incorporación de un grupo amino al fosforribosil-pirofosfato) introduciéndose en el ADN. A diferencia del AMF, inhibe tanto las rutas de síntesis *de novo* como de salvamento en la síntesis de ADN y ARN y detiene el ciclo celular en la fase G₂-M de forma no selectiva sobre todas las células en replicación, de lo que se derivan sus principales efectos adversos.

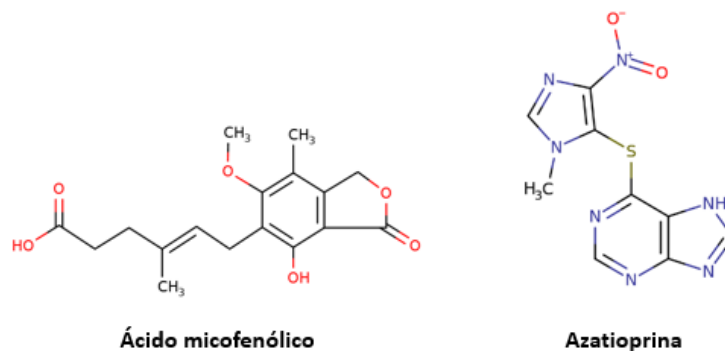


Figura 6. Estructuras químicas de los fármacos antiproliferativos usados en TOS.

Aparte de su indicación y uso más común en otras patologías como artritis reumatoide, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, etc., la azatioprina está autorizada para el tratamiento inmunosupresor como parte de un régimen de tres fármacos –suele incluir glucocorticoides– en la profilaxis del rechazo. Dependiendo del régimen inmunosupresor empleado, suele administrarse a una dosis de mantenimiento en el rango de 1-4 mg/kg/día por vía oral, ajustada de acuerdo con las necesidades clínicas y a la tolerancia hematológica. Se debe tener en consideración que los pacientes con déficit de expresión y/o actividad del enzima tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) tienen mayor sensibilidad a la mielosupresión.

Si bien su empleo es reducido, en caso de embarazo de mujeres trasplantadas la azatioprina emerge como alternativa frente a otros inmunosupresores más teratogénicos, como también en pacientes que han experimentado colitis relacionada con el uso de AMF. Como se desprende de su mecanismo de acción, el efecto adverso más frecuente y que limita el uso de azatioprina es la toxicidad dosis-dependiente sobre la médula ósea, principalmente manifestada como leucopenia, anemia y trombocitopenia reversibles. Otras reacciones adversas menos frecuentes son: trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos), hepatotoxicidad, pancreatitis, fenómenos urticariformes y alopecia.

Inhibidores de mTOR

Actualmente, en España se dispone de dos fármacos inhibidores de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR: *mamalian target of rapamicin*): **everolimus** y **sirolimus** (Figura 7). Gracias a ese mecanismo de acción, mediado por señales dependientes e independientes de calcio, interfieren con la señalización de la estimulación inducida por IL-2 (e IL-5) de linfocitos T y, en menor medida de linfocitos B. A diferencia de los inhibidores de calcineurina, no afectan a las fases tempranas de la activación de linfocitos T, sino que actúan en fases tardías: en concreto, impiden el paso de la fase G1 a la fase S del ciclo celular e inhiben la división celular.

Ambos fármacos han demostrado sinergia inmunosupresora con ciclosporina y tacrolimus, con la ventaja de que no son nefrotóxicos ni neurotóxicos cuando se emplean en monoterapia; también se han descrito menores incidencias de infección por citomegalovirus. En la actualidad, su valor terapéutico principal se debe al hecho de que permiten evitar o reducir las dosis de los inhibidores de calcineurina. El empleo en combinación de everolimus con tacrolimus, por ejemplo, permite reducir las dosis de este último y atenuar su nefrotoxicidad a largo plazo. Algunos estudios han descrito una mejora significativa en la funcionalidad renal tras el cambio de un régimen de tratamiento basado en inhibidores de calcineurina a uno a base de inhibidores de mTOR (Ventura-Aguilar *et al.*, 2016).

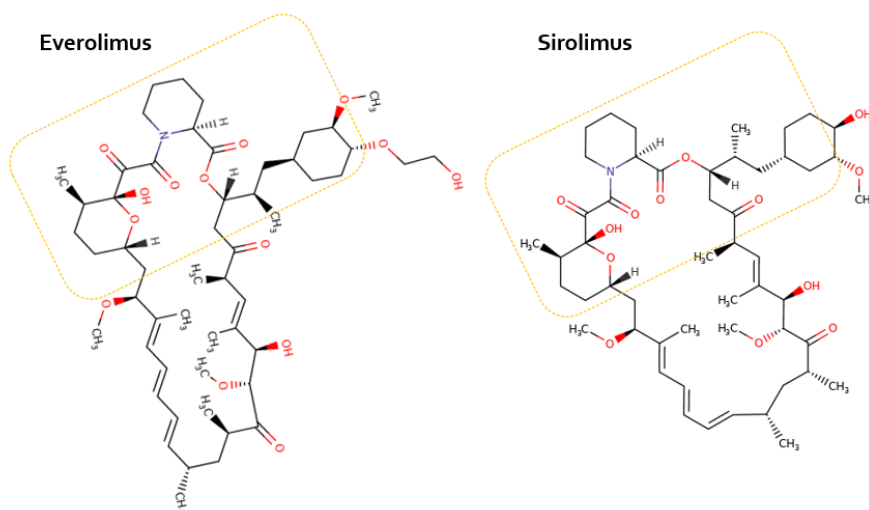


Figura 7. Estructuras químicas de los inhibidores de mTOR.

Además del efecto inmunosupresor, estos fármacos ejercen actividad antifibrótica y antiproliferativa, por lo que se postula su uso en los casos de indicación de TOS por tumores, de pacientes trasplantados que desarrollan tumores posteriormente (por ejemplo, cánceres de piel o sarcoma de Kaposi) y en casos de infecciones virales que puedan producir fibrosis del injerto.

Sirolimus es un antibiótico macrólido estructuralmente relacionado con tacrolimus, que fue el primer fármaco de este grupo disponible comercialmente, apareciendo en un principio con el nombre de *rapamicina*. Actúa a nivel intracelular al unirse a la misma inmunofilina que tacrolimus (FKBP12), pero no interacciona posteriormente con la calcineurina sino con la proteína nuclear TOR, que regula el ciclo celular. En la actualidad únicamente está indicado en la profilaxis del rechazo en aquellos pacientes que reciben un trasplante renal, en asociación con ciclosporina y corticosteroides. Normalmente es un fármaco de segunda línea, aunque puede ser de elección en pacientes con alto riesgo inmunológico, que no toleran un inhibidor de calcineurina o que han desarrollado nefrotoxicidad por su empleo. Si se inicia tratamiento, es con una dosis de carga



de 3-6 mg de sirolimus (necesaria por su prolongada semivida de eliminación de 62-82 h), seguida de una dosis de mantenimiento diaria de 1-3 mg.

Everolimus es un análogo estructural de sirolimus que comparte con este un idéntico mecanismo de acción, pero presenta una mayor biodisponibilidad oral y una vida media más corta. Además de en trasplante renal, se indica en la profilaxis del rechazo del trasplante cardíaco y hepático. La dosis inicialmente recomendada suele ser de 0,75-1,5 mg/12 h por vía oral, que requiere ajustes posológicos según sus niveles plasmáticos y respuesta terapéutica. También está incluido a dosis mayores en otros medicamentos antineoplásicos.

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia en el tratamiento con este tipo de inmunosupresores son trombopenia y anemia; estos efectos a nivel medular son dosis-dependiente y se observan sobre todo con las dosis más altas. También se han descrito casos de leucopenia, hiperlipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), hipocalcemia, proteinuria, linfocite, úlceras bucales, molestias gastrointestinales o artralgias. Uno de sus problemas de seguridad más relevantes es la alteración de la cicatrización de heridas y el subsiguiente riesgo de trombosis arterial hepática y dehiscencia de las anastomosis bronquiales, motivo por el cual se debe retrasar su empleo hasta al menos un mes tras la cirugía del trasplante.

Anticuerpos policlonales

La **inmunoglobulina antilinfocítica T** y la **inmunoglobulina antitimocítica** son anticuerpos policlonales de conejo obtenidos por inmunización de estos animales con células Jurkat (una línea celular linfoblastoide) y con timocitos humanos, respectivamente. Ambas se clasifican dentro del mismo grupo terapéutico ATC (L04AA04) y se les denomina indistintamente *inmunoglobulina antitimocítica de conejo*. Se trata de anticuerpos específicos frente a epítomos de células T, capaces de reconocer diversos antígenos, entre los que se incluyen CD2, CD3, CD4, CD8, CD16, CD25 y CD45. Mediante su unión a la superficie de los linfocitos T van a provocar la lisis y la depleción de estos en la periferia; también se ha descrito que son capaces de inducir la apoptosis de células B, interferir con la función normal de las células dendríticas, modular la expresión de moléculas de adhesión y receptores de citocinas, e inducir la diferenciación de células T reguladoras.

Los dos medicamentos citados están autorizados con la indicación de la prevención (terapia de inducción de la inmunosupresión) y el tratamiento del rechazo agudo renal, especialmente si este es resistente a tratamiento con corticoides. La inmunoglobulina antitimocítica de conejo ha demostrado una eficacia superior, con un mejor perfil de seguridad, frente a la inmunoglobulina equina y basiliximab en la prevención del rechazo agudo del injerto renal (Brenna *et al.*, 2006). La inmunoglobulina equina actualmente no está comercializada en España aunque se importa como medicamento extranjero y se utiliza en el trasplante de precursores hematopoyéticos pero no es alternativa para la inducción en trasplante de órgano sólido.

El uso de inmunoglobulina antitimocítica en trasplante renal se suele reservar a pacientes de alto riesgo inmunológico, empleando basiliximab en aquellos casos en los que no existe tal riesgo.

Se perfunde lentamente en una vena de gran calibre. A fin de evitar reacciones debidas a la infusión, la primera dosis se recomienda administrar en un periodo superior a 6 horas, si bien, las dosis posteriores, se podrán administrar en periodos más cortos, aunque no inferiores a 4 horas.

Junto a una linfopenia prolongada, el principal problema de seguridad derivado de la administración intravenosa de inmunoglobulina antitimocítica es la aparición del *síndrome de liberación de citocinas*, que se manifiesta con fiebre, escalofríos, disnea o náuseas, y en ocasiones, con hipotensión y edema pulmonar; los casos más graves son potencialmente mortales. Por ello, se recomienda administrar premedicación profiláctica (corticosteroides, antihistamínicos y paracetamol) y monitorizar los signos vitales del paciente durante la perfusión y unas horas después, interrumpiendo el tratamiento en caso de aparición de los mencionados signos. Se deberá monitorizar a diario el recuento de linfocitos y plaquetas. Asimismo, el riesgo incrementado de infecciones hace recomendable asegurar una profilaxis farmacológica antifúngica, antiviral (frente a citomegalovirus) y antibacteriana en los meses posteriores al tratamiento (Mohty *et al.*, 2014).

Por último, en este apartado cabe destacar el papel en la terapéutica del TOS que tienen los medicamentos con **inmunoglobulinas humanas**, también llamadas inmunoglobulinas policlonales inespecíficas, que se administran por vía intravenosa. Son productos derivados del plasma humano, con distintas proporciones de IgA y de los subtipos 1-4 de IgG, que se han utilizado durante más de 30 años en una variedad de patologías. En TOS se utilizan principalmente como agentes para la desensibilización pre-trasplante, el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos y el reemplazo de IgG posterior a una plasmaféresis. El mecanismo por el cual consiguen los efectos inmunosupresores se relaciona con 3 efectos principales en la función de las células inmunitarias: i) la inducción de la apoptosis de células B; ii) la inhibición de la activación de las células T; y iii) la inhibición de la actividad del complemento. Mientras se administran, se siguen utilizando otros inmunosupresores.

Su perfil de seguridad está relacionado con la nefrotoxicidad (especialmente las formulaciones que contienen sacarosa) y reacciones relacionadas con la perfusión, que pueden manifestarse como cefalea, náuseas, escalofríos, artralgias, diarrea, hipotensión, mareos y erupción cutánea. Para evitar estas últimas, la perfusión se debe realizar a baja velocidad y los pacientes deben recibir premedicación con paracetamol y antihistamínicos unos 30 minutos antes. Además de estas precauciones, es recomendable monitorizar a los pacientes para detectar una posible reacción inflamatoria aguda debida a la infusión, debiendo interrumpirse si aparecen los signos mencionados.

Anticuerpos monoclonales

Los agentes biológicos, entre los que se incluyen los anticuerpos monoclonales y las proteínas de fusión, son alternativas para conseguir una inmunosupresión clínicamente segura, por su escasa inmunogenicidad y sus efectos farmacológicos prolongados. Son más específicos y selectivos sobre su diana biológica, y normalmente menos tóxicos (aunque a veces menos potentes como inmunosupresores). Interfieren con diversas dianas implicadas en las interacciones intercelulares, mecanismos de señalización y proliferación de células T.

Basiliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico recombinante anti-CD25 que contiene secuencias peptídicas de humano y de ratón. Se une específicamente a la subunidad alfa del receptor de IL-2 –también llamada CD25–, que se expresa en la pared de los linfocitos en respuesta a la propia IL-2 producida durante la respuesta inmunitaria: inhibe dicho receptor de forma competitiva e impide la unión de la IL-2 y los efectos biológicos subsiguientes. Basiliximab detiene la proliferación de los linfocitos T y ha demostrado una reducción de la incidencia del rechazo agudo cuando se emplea como terapia de inducción intravenosa (1 dosis de 20 mg en las 2 horas previas al trasplante y otra dosis de 20 mg a los 4 días) combinada con inmunosupresión de mantenimiento (Holt, 2017).



Aprobado en España desde 1999, basiliximab se ha combinado con la mayoría de los fármacos inmunosupresores empleados en el TOS sin incrementar la incidencia de efectos adversos. De hecho, su perfil toxicológico en ensayos clínicos (con especial foco en infecciones y neoplasias) fue en general bien tolerado y muy similar al de placebo, sin notificarse la incidencia de síndrome de liberación de citoquinas, que sí ha sido atribuido al empleo de otros agentes biológicos (McKeage *et al.*, 2010). Su indicación autorizada en niños de al menos 1 año de edad y adultos es la profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal alogénico, debiendo administrarse concomitantemente con inmunosupresión basada en tacrolimus y corticosteroides, o bien en regímenes triples que adicione inhibidores de mTOR o micofenolato de mofetilo. Forma parte también de la inducción en otro tipo de trasplantes como el hepático, tras su tramitación como acceso a medicamentos en situaciones especiales.

Entre el arsenal de proteínas terapéuticas, se identifican otros anticuerpos monoclonales que, si bien se han autorizado y se emplean en nuestro país en el tratamiento de otras patologías, tienen cierto potencial terapéutico en la inmunosupresión asociada al trasplante.

Por otro lado, **rituximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico humano/murino anti-CD20 cuya indicación principal es el tratamiento de linfomas no-Hodgkin. Al unirse de manera específica a la molécula CD20, una fosfoproteína transmembrana expresada en los linfocitos pre-B y B maduros, es capaz de reducir el número de células B circulantes mediante mecanismos de citotoxicidad dependiente del complemento o de anticuerpos, o por inducción de la apoptosis. Aunque hasta hace pocos años la evidencia sobre el uso de rituximab como inmunosupresor era muy limitada (no se disponía de ensayos clínicos amplios y aleatorizados), cada vez son más numerosos los trabajos que apuntan a su potencial en la terapéutica del TOS, sobre todo en desensibilización pre-trasplante (especialmente en casos de incompatibilidad por antígenos ABO o HLA), para casos de patología linfoproliferativa postrasplante y para tratar el rechazo agudo y crónico mediado por anticuerpos, combinado en tal caso con plasmaféresis y administración intravenosa de inmunoglobulinas (Erdogan *et al.*, 2018; Sood *et al.*, 2018).

Aunque en España no se usa, ciertos estudios plantean, en base a resultados clínicos positivos, el empleo de **alemtuzumab** en protocolos de inmunosupresión en diversos tipos de TOS, como riñón, pulmón o páncreas (Benazzo *et al.*, 2019; Ösmüller *et al.*, 2019). Este anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-CD52 (**Figura 8**) actualmente está aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple, y en otros países también para la leucemia linfocítica crónica de células B.

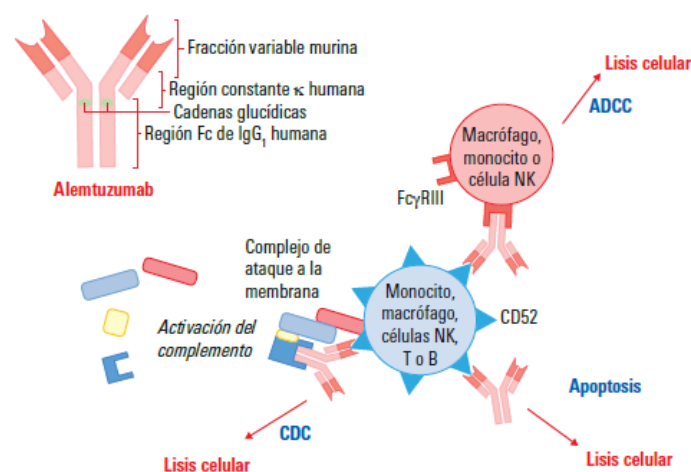


Figura 8. Mecanismo de acción de alemtuzumab. ADCC: citotoxicidad dependiente de anticuerpos; CDC: citotoxicidad dependiente del complemento.

Entre los efectos adversos de alemtuzumab y rituximab destacan las citopenias prolongadas (especialmente linfopenia), el consiguiente riesgo de infecciones oportunistas y de reactivación de infecciones latentes (por ejemplo, por el virus de la hepatitis B), y reacciones a la perfusión (hipotensión, fiebre, broncoespasmo, escalofríos y erupciones cutáneas). Se recomienda el empleo de una adecuada profilaxis antimicrobiana y, sobre todo, premedicación con antihistamínicos y paracetamol antes de perfundir ambos fármacos, a fin atenuar los síntomas del posible *síndrome de liberación de citoquinas* asociado a la primera dosis.

Otros fármacos

Belatacept es un bloqueador selectivo de la coestimulación mediada por CD-86 que inhibe la producción de citocinas por las células T. Como primer representante de la clase más nueva de inmunosupresores disponible en la terapéutica del TOS, se trata de una proteína de fusión soluble diseñada por técnicas de ADN recombinante que está formada por un dominio extracelular modificado de la proteína CTLA-4 (antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico humano), a la que mimetiza, unido a una porción de un anticuerpo IgG₁ monoclonal humano. Es capaz de unirse a CD80 y CD86 en las CPAs, como consecuencia de lo cual bloquea la coestimulación de los linfocitos T mediada por CD28 e inhibe su activación.

El medicamento ha sido autorizado para su administración intravenosa en combinación con corticosteroides y ácido micofenólico en la profilaxis del rechazo del trasplante en pacientes adultos que reciben un trasplante renal. La dosis inicial de inducción es de 10 mg/kg el día del trasplante y los días 5, 14 y 28, seguido de otra dosis cada 4 semanas (reduciéndola a 5 mg/kg en la fase de mantenimiento de la inmunosupresión). Su régimen posológico, si bien implica una administración mucho menos frecuente que otros inmunosupresores de mantenimiento, obliga a los pacientes a acudir al hospital para una administración intravenosa. Desde el punto de vista clínico, ha probado beneficios importantes en términos de supervivencia del injerto y funcionalidad renal frente a regímenes de inmunosupresión de mantenimiento basados en tacrolimus, en ocasiones combinado con inducción mediante basiliximab (Vincenti *et al.*, 2016).

Los efectos adversos acontecen en un 20 % de los pacientes de los pacientes tratados, y los más frecuentes incluyen anemia, leucopenia, diarrea, infecciones del tracto urinario, edema, hipertensión, dislipidemia, hiperglucemia, proteinuria y alteraciones electrolíticas. Igualmente, parece que podría incrementar el riesgo de rechazo agudo y de desarrollo de linfomas en pacientes trasplantados con serología negativa para el virus de Epstein-Barr.

Finalmente, hay ciertos fármacos de mecanismos de acción distintos que se han empleado ocasionalmente en inmunosupresión asociada al TOS. Un caso es el de **bortezomib**, un inhibidor reversible del proteasoma 26s que suprime la producción de anticuerpos por las células plasmáticas maduras, de modo que ejerce efectos inmunosupresores intensos. Aunque esta indicación no está autorizada, se posiciona como un candidato en el rechazo mediado por anticuerpos por no afectar a las células B inmaduras, sobre todo en casos refractarios y adicionado al tratamiento estándar. Se emplea en el tratamiento del mieloma múltiple (única indicación aprobada junto al linfoma de células del manto), con un perfil de seguridad caracterizado por neurotoxicidad, cefalea, fatiga y supresión de la médula ósea. Es uno de los fármacos más recientemente probados en protocolos de desensibilización pre-trasplante, aunque la evidencia clínica en TOS se limita al trasplante renal.



Algo similar ocurre con **eculizumab**, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-C5 que detiene la cascada de reacciones del complemento humano al unirse y bloquear la división del componente C5 en sus componentes proinflamatorios e impide la generación del complejo de ataque a membrana. Aprobado en otras indicaciones específicas (hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico atípico, neuromielitis óptica y miastenia gravis), también se ha planteado su uso en protocolos de desensibilización en pacientes altamente sensibilizados y para el tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos en trasplante renal, en base a datos que sugieren una menor incidencia del rechazo cuando se administra de forma inmediata postrasplante. La limitada evidencia, su elevado coste y el riesgo incrementado de infecciones bacterianas hacen necesario disponer de estudios más amplios para establecer conclusiones sobre su eficacia y eficiencia en TOS (Grenda *et al.*, 2017).

A modo de resumen, en la **Figura 9** se ilustra de forma esquemática el mecanismo de acción de los principales fármacos inmunosupresores descritos en esta sección (véase **Anexo I**).

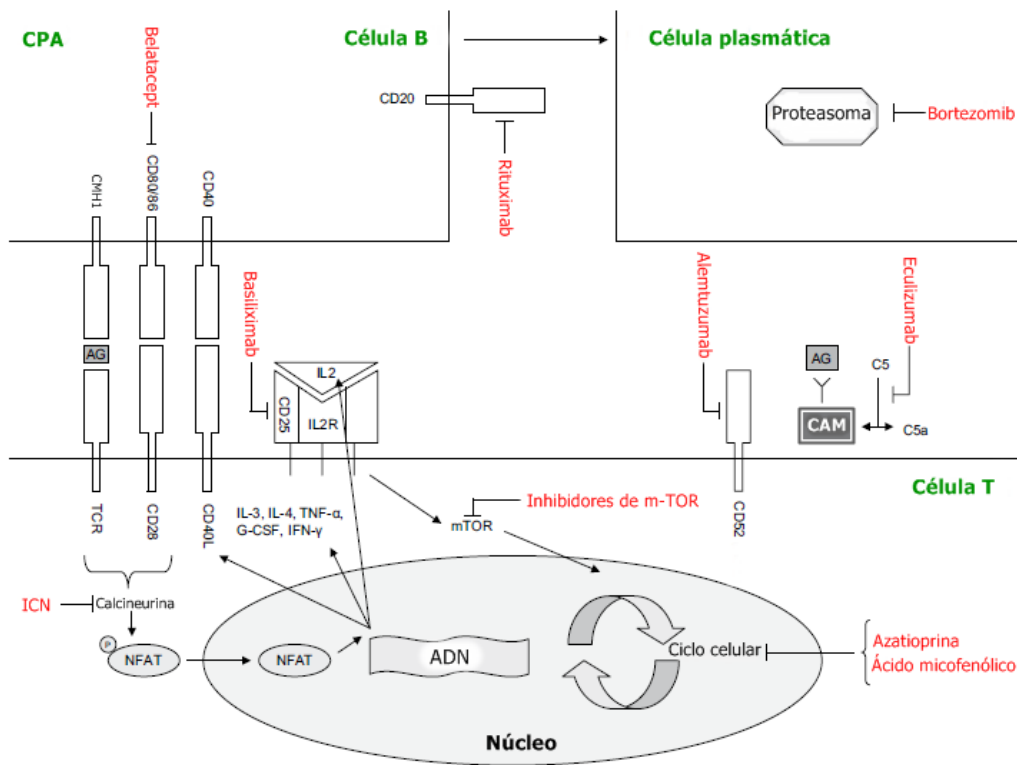
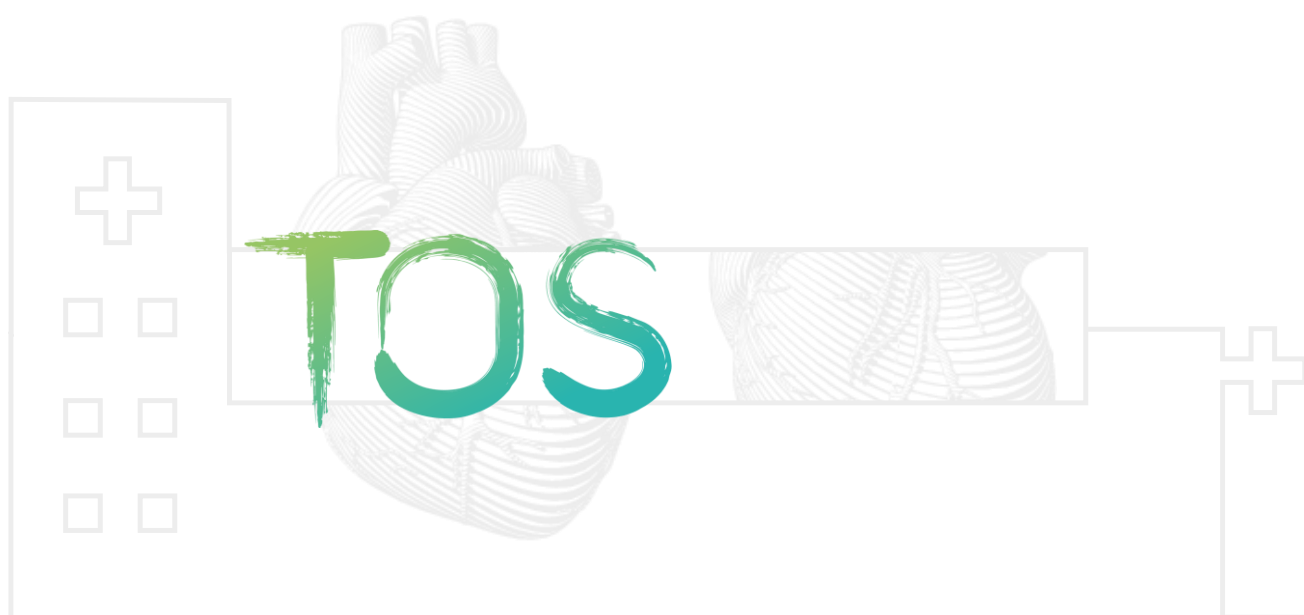
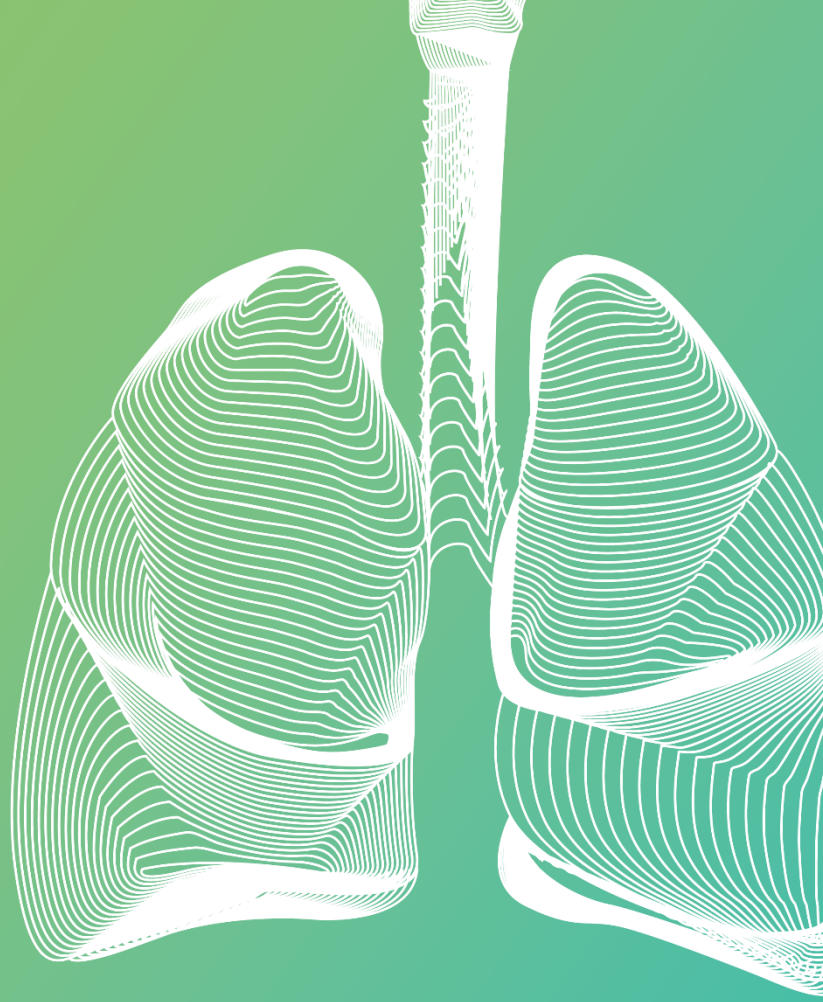


Figura 9. Mecanismo de acción de los principales fármacos inmunosupresores empleados en la prevención y tratamiento del rechazo a aloinjertos. Adaptada de (van Sandwijk *et al.*, 2013).

AG: antígeno; CPA: célula presentadora de antígeno (célula dendrítica, macrófago o célula B); ICN: inhibidores de la calcineurina; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; IL: interleucina; IL2R: receptor de IL-2; CAM: complejo de ataque de membrana; CMH: complejo mayor de histocompatibilidad; CMN: células mononucleadas; mTOR: diana de rapamicina en mamíferos; mTORi: inhibidores de mTOR; NFAT: factor nuclear de células T activadas; TCR: receptor de células T; TNF- α : factor de necrosis tumoral- α .





3.

ESTRATEGIAS
TERAPÉUTICAS

3. Estrategias terapéuticas

Entre la comunidad científica internacional no existe consenso sobre una pauta única y óptima de inmunosupresión en TOS, pero sí hay una tendencia evidente a favor de **combinar varios fármacos**. Cada centro hospitalario suele establecer su propio protocolo y muchos grupos de trasplante tienen su pauta particular, con resultados relativamente similares en cuanto a supervivencia e incidencia de rechazo. Además, las recomendaciones varían según el tipo de órgano trasplantado y tiempo postrasplante, tal y como se recoge en guías clínicas específicas, como la *Guía de Trasplante de Órganos Abdominales* (Valdivieso *et al.*, 2016). Bien es cierto que en el abordaje del paciente trasplantado se diferencian varias etapas que comparten algunas generalidades en todos los casos.

Como proceso común, todas las personas implicadas en un TOS –donante y receptor–suelen someterse a un tipaje de moléculas del CMH para analizar la histocompatibilidad entre ambos, de modo que se minimice el riesgo de alorreconocimiento, ya que la presencia de anticuerpos anti-CMH es la causa del rechazo hiperagudo y de la pérdida del injerto.

Si el paciente candidato a recibir el TOS está sensibilizado son menores las posibilidades de realizar un TOS con éxito. Se habla así de **pacientes hiperinmunizados** en los que la presencia de anticuerpos -IgG- anti-HLA se encuentra en proporciones elevadas como consecuencia de, entre otros, transfusiones sanguíneas, embarazos, abortos o trasplantes fracasados. En este tipo de pacientes, con el objetivo de reducir la presencia de alo-anticuerpos circulantes hasta niveles aceptables y así reducir la probabilidad de rechazo mediado por anticuerpos, se realiza el denominado proceso de **desensibilización**.

Los **protocolos de desensibilización** son ampliamente variables entre centros y según tipo de órgano. La práctica totalidad de ellos derivan de la experiencia en trasplante renal, habiéndose probado que permiten un aumento notable del acceso al trasplante en pacientes hiperinmunizados y que aumentan la cantidad y la calidad de vida en comparación con la hemodiálisis. Pueden incluir una o varias de las siguientes opciones (Solé, 2019):

- > **Métodos extracorpóreos:** no deben usarse en monoterapia, pues los anticuerpos circulantes vuelven a los niveles iniciales en poco tiempo. Hay dos tipos: a) plasmaféresis: elimina las IgG de forma no específica, y también afecta a proteínas plasmáticas y a factores de coagulación, además requiere de la posterior administración de líquido de reposición (plasma fresco o albúmina 5 %); o b) inmunoadsorción: es el paso del plasma a través de columnas que permiten eliminar las IgG por unión a componentes de las mismas; es un método más específico que elimina mayor cantidad de anticuerpos y no requiere la posterior reposición de volumen.
- > **Inmunoglobulinas intravenosas:** tienen un efecto neutralizante de los anticuerpos circulantes por un mecanismo de acción no claramente establecido.
- > **Rituximab:** bloquea la producción de nuevos anticuerpos y puede sustituir a la esplenectomía.



Inducción

La **terapia de inducción** pretende aportar inicialmente una inmunosupresión intensa a corto plazo durante el periodo pre- y perioperatorio y en el postrasplante inmediato.

Así, se realiza inducción en: i) **pacientes con un alto riesgo de rechazo**, esto es, pacientes altamente sensibilizados (incluidos pacientes jóvenes con un sistema inmunitario más robusto) o que reciban órganos con mayor potencial de inmunogenicidad (intestino > páncreas > corazón/pulmón > riñón > hígado); y ii) **pacientes que van a recibir una terapia de mantenimiento reducida**, en especial quienes tienen contraindicación de uso de glucocorticoides.

Para realizar la inducción se emplean generalmente fármacos que actúan a través de la **depleción de células T**, a fin de reducir las tasas de rechazo agudo y prolongar la supervivencia del injerto. Algunos grupos plantean una inducción inicial con anticuerpos monoclonales anti-CD25 (basiliximab), pero otros inician la inmunosupresión directamente con inhibidores de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina) y corticosteroides, para ir disminuyendo y, en determinados casos, retirando estos últimos progresivamente (Holt, 2017). La pauta más aceptada en la actualidad es la **combinación de un glucocorticoide con un anticuerpo policlonal** (inmunoglobulina antitimocítica) **o un anticuerpo monoclonal** (basiliximab o alemtuzumab). Pero esto varía ampliamente según el tipo de órgano trasplantado.

La **metilprednisolona** es el corticoide más empleado en una inducción de inicio; sin carácter deplecionador, se administra por vía intravenosa a dosis de 250-1.000 mg, continuando posteriormente con prednisona oral, que logra la supresión de la producción de linfocitos durante 24 h, lo que permite una única administración diaria. Esta corticoterapia no reduce los linfocitos ya creados, sino que disminuye la proliferación de los mismos e induce la redistribución de las células T de la circulación al tejido linfoide; también inhibe la respuesta celular al injerto y la respuesta inflamatoria.

Basiliximab tampoco es deplecionador y se suele administrar a una dosis intravenosa de 20 mg de forma previa al trasplante, antes de entrar a quirófano y el 4º día postrasplante. Permite la saturación del receptor de la IL-2 durante 30-45 días.

Entre los **agentes deplecionadores** el más empleado en inducción es la **inmunoglobulina antitimocítica**, con capacidad para unirse de forma específica a varios puntos de la superficie de las células T, permitiendo su opsonización y eliminación a través del sistema reticuloendotelial, así como la lisis de las células T, provocando una rápida linfopenia. Suele administrarse una dosis de 1-1,5 mg/kg por vía intravenosa durante 3-7 días (dosis máxima según recuento de linfocitos). Requiere premedicación con dexclorfeniramina y paracetamol. Aunque en nuestro país no se utilice, también puede valorarse el uso de **alemtuzumab** como fármaco deplecionador en una única dosis de 30 mg en el momento del trasplante, pero con administración de premedicación que permita prevenir el síndrome de liberación de citocinas.

Algunos estudios han comparado los protocolos de inducción con basiliximab, inmunoglobulina antitimocítica o alemtuzumab usados en diversos centros. Una revisión de la Cochrane (Webster *et al.*, 2010) demostró que basiliximab y la inmunoglobulina antitimocítica son equivalentes en términos de pérdida de injerto o rechazo agudo a los 6 meses postrasplante, pero que el uso de la inmunoglobulina antitimocítica se acompaña de menores tasas de rechazo agudo tras 1 año, a costa de un aumento de tumores malignos y de infecciones por citomegalovirus.

Otro metaanálisis que investigó el uso en inducción de alemtuzumab demostró que, en comparación con basiliximab, produce menos rechazos agudos de trasplantes renales. Además, alemtuzumab y la inmunoglobulina antitimocítica fueron equivalentes en términos de rechazo agudo, pérdida de injerto, funcionalidad del mismo y mortalidad. En conjunto, estos resultados sugieren que es razonable reservar el uso de la inmunoglobulina antitimocítica para pacientes de alto riesgo de rechazo, mientras que basiliximab será una buena opción para los pacientes de bajo riesgo (van der Zwan *et al.*, 2018).

Mantenimiento

La **inmunosupresión de mantenimiento** supone normalmente el empleo de varios fármacos que actúan por diferentes mecanismos con el objetivo de atenuar la respuesta inmunitaria al aloinjerto y **prevenir el rechazo** en el periodo posoperatorio. Los fármacos se seleccionarán de forma individualizada, según el tipo de órgano y peculiaridades del paciente (comorbilidades, antecedentes de adherencia terapéutica, etc.), y sus dosis se ajustarán buscando un equilibrio entre la prevención del rechazo y la evitación de efectos adversos, representados sobre todo en la frecuencia y gravedad de las infecciones. En general, se emplean dosis mayores en la fase temprana posterior al trasplante, y pueden ir reduciéndose gradualmente en el tiempo para minimizar la toxicidad (para más información, ver **Tabla 6**).

Clásicamente, se empleaban regímenes de mantenimiento de azatioprina (ya en desuso) con corticosteroides, que fueron reemplazados a partir de la década de 1980 por la ciclosporina, mejorando sobremedida los resultados clínicos. A día de hoy, la práctica mayoritaria consiste en el empleo de un **glucocorticoide** (metilprednisolona/prednisona) asociado a un **anticalcineurínico** (tacrolimus) y a un **antiproliferativo** (micofenolato de mofetilo⁵). Los **inhibidores selectivos de mTOR** (everolimus o sirolimus) constituyen una alternativa importante en ciertos grupos de pacientes (que no toleran los antiproliferativos, tienen contraindicado un anticalcineurínico, desarrollan neoplasia postrasplante o bien se emplean para permitir menores dosis de otros fármacos, a fin de alcanzar una mayor tolerabilidad) (Holt, 2017).

Otro enfoque es comenzar con un régimen combinado de inhibidores de calcineurina más inhibidores de mTOR, y buscar la interrupción de los primeros entre los 3 y 6 meses posteriores al trasplante, evitando así su nefrotoxicidad irreversible. De hecho, algunos ensayos realizados con sirolimus y everolimus han demostrado que tal estrategia mejora la función renal sin aumentar significativamente el rechazo agudo (Jasiak, 2016).

De entre los inhibidores de calcineurina, actualmente se considera de elección el **tacrolimus**. Frente a la ciclosporina ha probado aportar un mayor beneficio en los 4 tipos de TOS mayoritarios: en trasplante cardíaco, proporciona una supervivencia similar, con menor tasa de rechazo y mejor perfil de seguridad; en pulmón, aumenta la supervivencia del paciente y del injerto, con menor tasa de fracaso terapéutico y de rechazo agudo y menor incidencia de síndrome de bronquiolitis obliterante; en hígado, consigue reducir en mayor medida la mortalidad a 1 y 3 años postrasplante, con menor tasa de rechazo y menor toxicidad renal; y en riñón, ha reducido las tasas de rechazo agudo.

⁵ Aunque se considera de elección el micofenolato de mofetilo, este fármaco tiene una eficacia y seguridad similar al micofenolato sódico. Se ha descrito que el micofenolato sódico tiene una mejor tolerancia digestiva, lo cual puede ser de interés en pacientes en que las reacciones adversas gastrointestinales sean limitantes de la adherencia.



Hasta la fecha, solo en trasplante hepático es posible llegar a suspender la inmunosupresión por haber adquirido el receptor tolerancia hacia el injerto. En principio, **el tratamiento de mantenimiento debe mantenerse de por vida**. No obstante, el tratamiento puede reducirse a regímenes de dos fármacos o incluso un fármaco en monoterapia según la evolución clínica del paciente. A largo plazo, es frecuente reducir las dosis de los fármacos anticalcineurínicos según niveles sanguíneos o usar otros fármacos alternativos.

Tratamiento del rechazo

A pesar del tratamiento inmunosupresor, en una proporción no desdeñable de casos sobreviene el **rechazo** al injerto. El **rechazo mediado por células T** es una de las complicaciones más comunes del TOS, cuya incidencia varía según el órgano trasplantado y los criterios de rechazo empleados; puede ocurrir solo o junto con el **rechazo mediado por anticuerpos**, por lo que se requiere de una biopsia para un diagnóstico definitivo de ambos. Es importante identificar el tipo de rechazo para seleccionar la modalidad del tratamiento de rescate, que también varía según la severidad del episodio, la presencia de insuficiencia orgánica y el tiempo desde el trasplante.

La gran mayoría de los episodios de **rechazo agudo** (o exacerbación de un rechazo previo) mejoran con el uso de **corticosteroides** o mediante la intensificación de la inmunosupresión con los fármacos de mantenimiento y, en general, no tiene un impacto adverso en la supervivencia del injerto o del paciente a largo plazo.

En muchos episodios de rechazo, se administran dosis elevadas de **glucocorticoides** por vía intravenosa durante varios días (por ejemplo, metilprednisolona 250-1.000 mg/día durante 2-4 días), es un tratamiento normalmente conocido como "*administración en pulsos*", que comporta los riesgos antes mencionados de toxicidad debida a corticosteroides (hiperglucemia, hipertensión, psicosis). Estas dosis de corticoides deben administrarse al menos durante 15-30 minutos y nunca por bolo intravenoso, ya que una infusión rápida puede conducir a una hipotensión profunda e incluso a un paro cardíaco. Otra opción de tratamiento la representa la prednisona por vía oral (2 mg/kg/día, en 2 dosis diarias). Durante la corticoterapia, lo normal es continuar el tratamiento de mantenimiento, e incluso se adicionan nuevos fármacos al régimen inmunosupresor si el rechazo se mantiene o empeora. Una vez resuelto el rechazo, la dosis de los corticosteroides se va disminuyendo progresivamente no siendo posible su retirada total en la mayoría de pacientes donde su uso será prolongado en el tiempo e incluso de por vida.

La **inmunoglobulina antitimocítica** por vía intravenosa (1-1,5 mg/kg/día hasta alcanzar una dosis acumulada de 6-7 mg/kg durante un periodo máximo de 15 días) se utiliza en casos de rechazo celular resistente a corticoides, lo que supone un 10 % de los rechazos a aloinjertos. La dosis diaria dependerá del recuento de linfocitos. Si el recuento es > 130 células/ μ l se administrará la dosis completa, si es de 70-130 células/ μ l se administrará la mitad de la dosis y si es < 70 células/ μ l, ese día no se administrará. No se usa como primera elección, además de por su mayor coste, por el riesgo asociado de desarrollo de neoplasias e infecciones oportunistas, así como de sensibilización tras un uso repetitivo. En los casos resistentes a corticoides también se suele cambiar el tratamiento a tacrolimus, sirolimus o micofenolato. Alemtuzumab y basiliximab no se usan para tratar el rechazo (Ibáñez, 2019).

Es importante subrayar que algunos casos de rechazo agudo acontecen en ausencia de un trastorno bioquímico, no siendo detectables en biopsias, y mejoran por sí mismos sin un aumento de la inmunosupresión farmacológica. En este sentido, una revisión sistemática de 15 estudios que incluyeron a un total de 1.566 pacientes –con biopsias realizadas de rutina en el período posterior al trasplante hepático– concluyó que el 67 % tenía evidencias histológicas de rechazo al aloinjerto. El 32 % de estos pacientes no presentaban disfunción bioquímica asociada, y solo el 14 % de ellos desarrollaron una disfunción bioquímica que requería tratamiento adicional de inmunosupresión. El rechazo resistente a los esteroides y el rechazo crónico tuvieron una prevalencia de solo el 4 % en los casos no tratados (Choudhary *et al.*, 2017).

En aquellos pacientes en que se verifique un **rechazo humoral**, el abordaje difiere sustancialmente. Aunque la metilprednisolona por vía intravenosa se mantiene en su tratamiento, suele combinarse con 5-10 ciclos diarios o en días alternos de plasmaféresis (con el riesgo de que elimina los fármacos de la sangre y otros factores de la coagulación) y la adición de rituximab en tres dosis de 375 mg/m².

Por su parte, el **rechazo crónico** al injerto tiene una patogénesis compleja y multifactorial que no siempre es reversible con inmunosupresión. En casos concretos como el trasplante hepático, el rechazo crónico puede ser reversible en algunos pacientes, pero de forma general, el abordaje del rechazo crónico implica un **aumento de la inmunosupresión farmacológica de mantenimiento** o un re-trasplante en ausencia de respuesta. Algunos trabajos han evaluado la adición de inhibidores de mTOR a la terapia inmunosupresora, combinando así fármacos que actúan por mecanismos de acción diferentes en la cascada inmunológica y con efectos sinérgicos; tal estrategia ha demostrado, en el caso de trasplante hepático, la capacidad de revertir el rechazo crónico hasta en la mitad de los pacientes (Choudhary *et al.*, 2013).

4.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACOGENÉTICA DEL TRASPLANTE



4. Farmacocinética y farmacogenética del trasplante

Los fármacos inmunosupresores usados en un paciente con TOS presentan **características farmacocinéticas** que divergen considerablemente entre sí, tanto en lo que respecta al perfil de la serie ADME –absorción, distribución, metabolismo y excreción– como en cuanto al riesgo de interacciones farmacológicas, que en muchas ocasiones determinan la necesidad de **monitorizar** estrechamente sus **niveles plasmáticos** (son fármacos de estrecho margen terapéutico). Los niveles de inmunosupresores dependerán del tipo de órgano, del uso de inmunosupresión concomitante y del tiempo transcurrido desde el trasplante. En este sentido, es de utilidad mencionar brevemente de manera individualizada los rasgos más representativos de cada principio activo que suele ser sometido a monitorización (**Tablas 2 y 3**) (Aldaz, 2019).

- > **Tacrolimus:** tiene una biodisponibilidad oral del 20-25 % debiéndose administrar en ayunas para maximizar la absorción. Si bien los niveles plasmáticos son generalmente bajos, la C_{max} se observa a las 1-3 h y los niveles valle en sangre están correlacionados con el AUC, por lo que su determinación en sangre total es una buena medida de la exposición sistémica. Presenta una extensa distribución tisular por su alta lipofilia, y su semivida es larga y variable (11-12 h en trasplantados hepáticos, 15-16 h en trasplantados renales, > 40 h en individuos sanos). Es sustrato de CYP3A5, pero también es sustrato e inhibidor de CYP3A4. Sus metabolitos no presentan actividad inmunosupresora y se excretan fundamentalmente por vía biliar. Su estrecho margen terapéutico recomienda iniciar el tratamiento a la dosis eficaz más baja posible (para evitar el riesgo de toxicidad en pacientes ancianos o con insuficiencia hepática o renal) y hace necesario monitorizar y ajustar las concentraciones plasmáticas de forma individualizada.
- > **Ciclosporina:** tras su administración oral, la biodisponibilidad es del 20-50 % y disminuye cuando se administra con comidas ricas en lípidos. Presenta una farmacocinética lineal a las dosis terapéuticas, alcanzando su C_{max} en 1-2 h. La difusión a tejidos es elevada, pues experimenta una amplia distribución en las células sanguíneas y en el plasma. El fármaco se metaboliza ampliamente en el intestino y por las isoenzimas del citocromo P450 hepático (CYP3A4), es sustrato metabólico de la glicoproteína P (gp-P) y actúa a la vez como inhibidor de CYP3A4, de la gp-P y de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO). Presenta metabolitos por hidroxilación y desmetilación que son inactivos o débilmente activos. La semivida presenta una alta variabilidad interindividual. Se elimina fundamentalmente por vía biliar y, por tanto, no se afecta por una insuficiencia renal del paciente. Requiere monitorización de los niveles sanguíneos para ajustar según la fase del trasplante y evitar toxicidad (renal, neurológica, etc.).



- > Entre los fármacos antimetabolitos o antiproliferativos, **micofenolato** (sódico / de mofetilo): se absorbe rápidamente tras la administración oral y, a diferencia de los anteriores, con alta biodisponibilidad. La farmacocinética es lineal a las dosis terapéuticas. Presenta un metabolito activo, el ácido micofenólico (AMF), el principal responsable de la actividad inmunosupresora, el cual se distribuye por el organismo unido en alto grado a albúmina; el AMF tiene una semivida de unas 12 h, circulación enterohepática, y se metaboliza e inactiva por glucuronidación a nivel hepático y renal, formando un metabolito glucurónido que se elimina por orina y se excreta en bilis. Es preciso recordar que, en pacientes con insuficiencia renal, el AMF puede acumularse y reconvertirse en la forma ácida activa, pudiendo provocar un efecto inmunosupresor o toxicidad excesiva. No se recomiendan ajustes posológicos en caso de insuficiencia renal o hepática, pero sí vigilar la neutropenia, ya que podría requerir disminuir o interrumpir la dosis.
- > Entre los **inhibidores de mTOR**, **everolimus** tiene una farmacocinética lineal en el rango dosis habitual: alcanza la Cmax a las 1-2 h, tiene una semivida de unas 30 h, es sustrato de CYP3A4 y de la gp-P, presenta metabolitos que son inactivos o muy poco activos, y se excreta fundamentalmente en heces. En el caso de **sirolimus**, con una semivida de aproximadamente 60 h, también se alcanza la Cmax en 1-2 h tras su administración oral, pero su biodisponibilidad oral es escasa (15 %) por lo que se prefiere su administración conjunta con alimentos grasos, que aumenta Cmax, tmax y AUC; puede sufrir un intenso efecto de primer paso intestinal y hepático, es sustrato de CYP3A4 y de la gp-P, presenta metabolitos inactivos o muy poco activos, se excreta fundamentalmente en heces. Como consecuencia del elevado grado de unión a proteínas plasmáticas de los dos inhibidores de mTOR (> 90 %), se recomienda la monitorización de sus niveles plasmáticos, de especial relevancia cuando se administra everolimus de forma concomitante con inhibidores o inductores moderados de CYP3A4 o de la gp-P.

Tabla 2. Principales características farmacocinéticas de los agentes inmunosupresores usados en TOS.

		Absorción / Distribución	Metabolismo	Eliminación	Monitorización
Inhibidores de mTOR	Everolimus	Baja biodisponibilidad oral	Sustrato de CYP3A4 y de gp-P	t1/2: 30 h. Excreción en heces.	Sí
	Sirolimus	Baja biodisponibilidad oral	Sustrato de CYP3A4 y de gp-P	t1/2: 60 h. Excreción en heces.	Sí
Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina	Baja biodisponibilidad oral	Sustrato de CYP3A4 y de gp-P. Inhibidor de CYP3A4, gp-P y PTAO	t1/2: muy variable. Excreción biliar.	Sí
	Tacrolimus	Baja biodisponibilidad oral	Sustrato de CYP3A5. Sustrato e inhibidor de CYP3A4	t1/2: larga y variable. Excreción biliar.	Sí
	Micofenolato sódico / de mofetilo	Buena biodisponibilidad oral	Metabolito activo: ácido micofenólico (AMF)	t1/2: 12 horas. Excreción en orina.	No (monitorizar neutropenia)

- > Las **proteínas terapéuticas**, bien sean de tipo anticuerpo monoclonal o proteínas de fusión solubles, por lo general no requieren que se monitoricen sus niveles plasmáticos, pues su administración intravenosa supera los inconvenientes de la biodisponibilidad por vía oral y presentan un margen terapéutico amplio sin necesidad de grandes ajustes posológicos en casos de insuficiencia hepática o renal. Una ventaja adicional es que presentan un riesgo prácticamente nulo de interacciones farmacológicas. En cambio, la inmunoglobulina antitumórica sí requiere monitorización del tratamiento cuando se emplea en protocolos de inducción de la inmunosupresión, midiendo los niveles de plaquetas y de leucocitos en sangre. Habrá que reducir su dosis si los niveles de plaquetas < 100.000 células/mm³ o los de leucocitos < 5.000 células/mm³, recurriendo a la interrupción de su administración si descienden los niveles de plaquetas de 50.000 células/mm³ los de leucocitos de 2.000 células/mm³.
- > Los **glucocorticoides** presentan una buena absorción oral, con una semivida de 12-36 h según el fármaco, y un potencial de interacciones con inductores e inhibidores del CYP3A4.

Tabla 3. Otros inmunosupresores usados en TOS.

Principales características farmacocinéticas		
Anticuerpos policlonales	Inmunoglobulina antitumórica	Se administra en perfusión intravenosa lenta en un régimen combinado con otros inmunosupresores. La semivida es de 2-3 días. La inmunización se produce en las primeras 2 semanas.
	Ig antilinfocítica	Se administra por perfusión intravenosa tras dilución. La semivida es de unos 14 días.
Basiliximab		Se administra en perfusión intravenosa. La semivida es de unos 7 días en adultos y de unos 9 días en población pediátrica.
Belatacept		Se administra en perfusión intravenosa. Presenta farmacocinética lineal. El aclaramiento aumenta a mayor peso corporal.

Por otra parte, conviene citar brevemente las implicaciones que tiene la **farmacogenética** –estudio del efecto de la variabilidad genética⁶ de un individuo en la respuesta a ciertos fármacos– en los resultados clínicos del TOS. A este respecto, según se ha sugerido previamente, el metabolismo de la mayoría de los fármacos se produce a través de la superfamilia de proteínas del citocromo P450, principalmente mediante reacciones de oxidación por CYP3A a nivel hepático (también en intestino); en el metabolismo de los fármacos inmunosupresores usados en TOS, es la isoforma CYP3A4 la principal enzima metabolizadora.

Se han identificado distintos grupos de población en los que se observa una actividad metabolizadora elevada o disminuida de estas enzimas como consecuencia de la presencia de diversos polimorfismos (variantes alélicas de un gen). Esta variabilidad tiene especial relevancia clínica en el caso del CYP3A5, principal enzima metabolizadora de tacrolimus, cuyos polimorfismos explican casi la mitad de los cambios en el requerimiento de dosis de tacrolimus. Así, la variante 1 alélica de esta enzima (CYP3A5*1) presenta una actividad incrementada y los individuos en los que se expresa en homocigosis requieren dosis de tacrolimus entre 1,5-2 veces mayores que la estándar para alcanzar concentraciones plasmáticas semejantes a los individuos en los que la variante expresada es la 3 (CYP3A5*3), la más común en nuestro entorno. Teniendo esto en cuenta, cuando sea posible se debe realizar un genotipado del paciente pre-trasplante y ajustar la dosis de tacrolimus en función de la variante enzimática para reducir la probabilidad de infradosificación del fármaco y de rechazo agudo del trasplante.

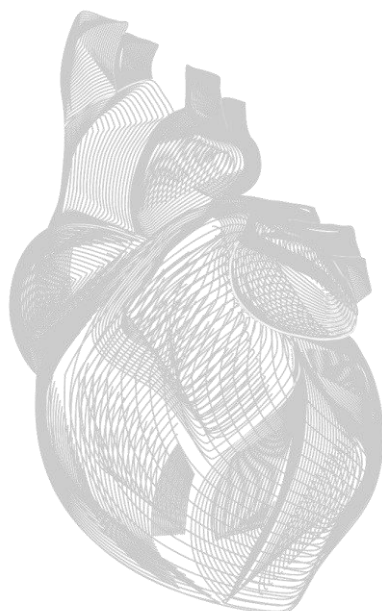
⁶ Distintos polimorfismos o mutaciones pueden provocar que un determinado fármaco presente características farmacocinéticas y farmacodinámicas distintas, que se pueden manifestar como una disminución o un incremento en la concentración plasmática del fármaco o de sus metabolitos, con un consecuente resultado de mayor o menor eficacia y/o toxicidad.



A pesar de que CYP3A4 es la isoenzima hepática con mayor actividad catalítica sobre los inmunosupresores, la variabilidad alélica interindividual no parece tener demasiada relevancia clínica en el TOS. La variante 22 (CYP3A4*22), aunque es poco frecuente, podría reducir el aclaramiento de ciclosporina en un 15 %, aumentando su toxicidad renal.

Por otro lado, la glucoproteína P o gp-P (también denominada ABCB1 o MDR-1) es un transportador transmembrana dependiente de ATP que actúa como bomba de eflujo de xenobióticos, incluidos muchos fármacos, en diversos tejidos, como el epitelio intestinal, el hígado, el túbulo proximal renal y el endotelio capilar. La variante genética más relevante conlleva una menor expresión de gp-P, e implica un aumento de las concentraciones sanguíneas de los fármacos que son sustrato de esta proteína, como tacrolimus y sirolimus. Ciclosporina es además inhibidor de gp-P, lo que puede provocar un mayor descenso en su actividad. Esto deberá ser tenido en cuenta en la monitorización de sus niveles plasmáticos.

Un último caso de variabilidad farmacogenética destacable es el de la enzima tiopurina S-metiltransferasa (TPMT). Aquellos pacientes que presenten un déficit de actividad de la misma tienen mayor sensibilidad a la inmunosupresión con el uso de azatioprina, debiéndose ajustar la dosis a la baja de ese fármaco en caso de emplearse. Sería conveniente, por tanto, medir la actividad de esa enzima antes de iniciar el uso de azatioprina (García, 2019).



5.

MANEJO DE COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA INMUNOSUPRESIÓN



5. Manejo de las complicaciones asociadas a la inmunosupresión

Infecciones

Las infecciones son una complicación habitual tras un trasplante de órgano sólido (TOS). Los factores de riesgo más comunes para que aparezcan son:

- > **Exposiciones epidemiológicas.**
 - Obvias: por ejemplo, vacaciones recientes en áreas endémicas de coccidioidomicosis.
 - Oscuras o remotas: por ejemplo, servicio militar en Vietnam en 1960.
- > **Grado de inmunosupresión.** Depende de la pauta actual y previa de inmunosupresión, citopenias, condiciones metabólicas (tales como desnutrición, diabetes o uremia), virus que interaccionan con la inmunidad (por ejemplo, CMV o VIH) y defectos en las barreras mucocutáneas.
- > **Profilaxis antimicrobiana** y/o monitorización de infecciones específicas: cuando se realizan, suelen disminuir o modificar la aparición de infecciones oportunistas.
- > **Momento de presentación.** Es el factor más determinante, describiéndose de forma habitual 3 periodos después del trasplante que determinan su aparición (**Figura 10**):
 - **Primer mes:** infecciones nosocomiales postoperatorias.
 - **Hasta 6-12 meses:** inmunosupresión máxima, mayoría de infecciones oportunistas.
 - **Infecciones tardías (después de 1 año):** infecciones adquiridas en la comunidad, que pueden ser más prolongadas y complicadas que en pacientes sanos.

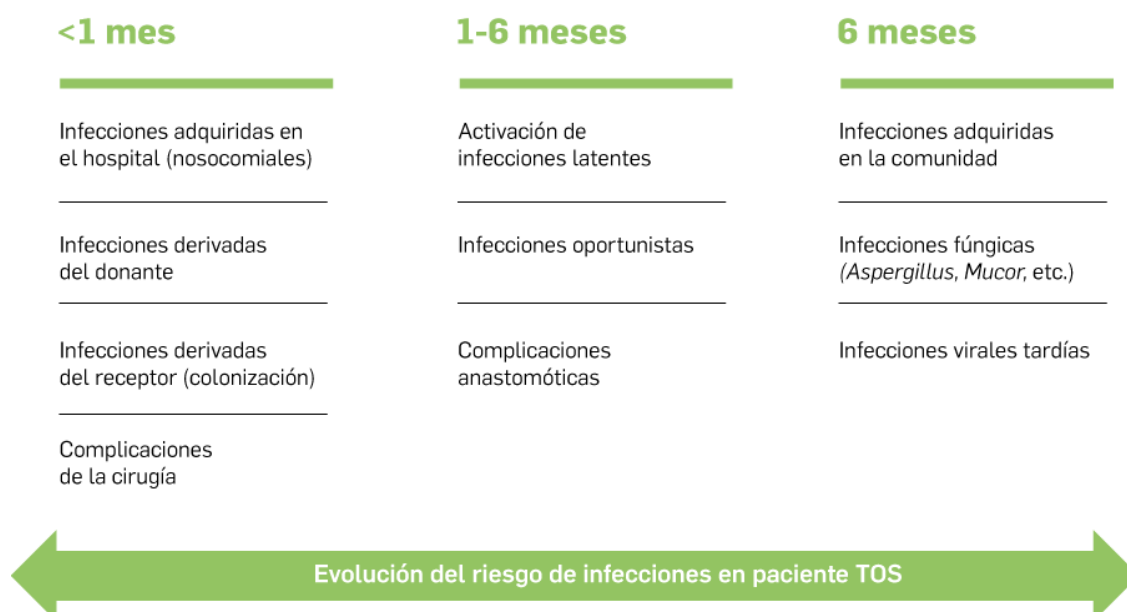


Figura 10. Cronología de aparición de las infecciones más frecuentes en pacientes TOS.
Adaptada de (Guenette et al., 2019).



Las **infecciones precoces**, que aparecen el primer mes postrasplante, tienen el mismo origen – nosocomial– que las observadas en otros pacientes postquirúrgicos hospitalizados (catéteres, herida quirúrgica, etc.) y su localización es la propia del trasplante: neumonía en el trasplante pulmonar, infección intraabdominal en trasplante hepático, mediastinitis en trasplante cardíaco, infecciones del tracto urinario en trasplante renal, o bien sepsis sin un origen definido. En pacientes trasplantados, se añade la afectación del SNC, especialmente meningitis. Las infecciones precoces relacionadas con la cirugía están causadas mayoritariamente por bacterias tanto gram positivas (*Staphylococcus* y *Enterococcus*) como por gram negativas (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*) seguidas de hongos (*Candida*, *Aspergillus*, *Mucor*). Las infecciones que se pueden producir son: bacteriemias, neumonías, infecciones intraabdominales, mediastinitis, infecciones del SNC, infecciones fúngicas o por herpes simplex.

Dentro de las **infecciones tardías** se diferencian entre las que se producen entre 6-12 meses postrasplante, en las que predominan microorganismos oportunistas, cuando la inmunosupresión es máxima, y las que ocurren 1 año postrasplante, típicamente adquiridas en la comunidad y con una mayor duración y complicación que en sujetos sanos.

PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA HABITUAL EN LOS PACIENTES TOS

Prevención de la infección por citomegalovirus (CMV)

El 60-80 % de los adultos presentan infección latente por CMV, que puede reactivarse por múltiples desencadenantes. Tras un TOS es una de las infecciones oportunistas más comunes. El factor de riesgo más importante de infección es la situación serológica del paciente respecto al CMV: presentan el mayor riesgo aquellos en que el donante es positivo (D+) y el receptor negativo (R-); el riesgo es intermedio cuando se cumple que D+ ó -R+; y el menor riesgo se presenta cuando tanto donante como receptor son seronegativos.

La profilaxis de la infección por CMV se hace habitualmente con la administración de valganciclovir oral (900 mg /día). Si el paciente no tolera la vía oral, la alternativa es ganciclovir intravenoso. Se recomienda una duración de la profilaxis de 3 meses en trasplante de riesgo intermedio (R+), 6 meses en casos de alto riesgo (D+/R- o en caso de potente depleción linfocitaria o trasplante intestinal) y de > 12 meses en trasplante de pulmón.

Si se produce la infección, el tratamiento de elección es valganciclovir oral 900 mg/12 h o ganciclovir intravenoso, que debe ajustarse siempre a la función renal. El tratamiento debe mantenerse hasta obtener al menos 1 o 2 muestras con cargas virales por debajo del límite de detección. Muchos centros continúan después con profilaxis secundaria.

Prevención de la infección por *Pneumocystis jirovecii*

P. jirovecii causa neumonía en inmunodeprimidos y, sin profilaxis, afecta al 10 % de los TOS, por lo habitual tras 1-6 meses tras el trasplante. Con la profilaxis usualmente no ocurre nunca, pero puede llegar a aparecer tras meses o años desde la interrupción de la profilaxis. La profilaxis de la infección se realiza con trimetoprim/sulfametoxazol 80/400 mg/24 h o 160/800 mg tres veces por semana. En caso de no tolerar el medicamento, la alternativa es la pentamidina 300 mg por vía inhalatoria, en administraciones mensuales.

Prevención de la infección por *Aspergillus* sp.

La infección por *Aspergillus* y, en menor medida, por *Mucor*, suelen aparecer a partir del primer mes postrasplante y son causa grave de neumonía, que pueden acompañarse de hemoptisis (por la tendencia del hongo a la invasión vascular) y desembocar en enfermedad diseminada potencialmente mortal. La enfermedad suele ser invasiva y se extiende a diversos órganos, en especial el SNC, causando abscesos cerebrales.

La profilaxis frente a *Aspergillus* se realiza solo tras un trasplante pulmonar. El fármaco de elección es la amfotericina B liposomal inhalada (50 mg/vial) a dosis de 25 mg/6 ml cada 48 h las tres primeras semanas tras el trasplante, semanal durante 3 meses postrasplante y quincenal durante toda la vida del paciente.

Otras **infecciones tardías** que se pueden producir son:

- > **Infección por virus Epstein-Barr (VEB).** La infección por el VEB ocurre a partir del primer mes de posoperatorio hasta en dos tercios de los receptores seronegativos (infección primaria) y en un tercio de los seropositivos (reinfección). Provoca diversos cuadros linfoproliferativos que van desde una mononucleosis no complicada (que suele cursar sin amigdalitis ni adenopatías) hasta la enfermedad linfoproliferativa postrasplante, que puede ser focalizada o generalizada afectando a ganglios linfáticos y órganos.
- > **Infección por BK poliomavirus.** La población general adulta presenta una seropositividad > 80 % frente al virus BK, el cual permanece latente en células epiteliales de riñón y tracto urinario tras la primoinfección. Puede reactivarse en inmunodeprimidos, siendo causante de cistitis hemorrágica y nefropatía, presente hasta en el 15 % de trasplantados renales sin seguimiento.
- > **Infección por *Toxoplasma gondii*.** Es una infección que afecta fundamentalmente a los trasplantes cardíacos debido a la posibilidad de transmisión de quistes de toxoplasma en el injerto, lo cual no suele ocurrir con otros órganos trasplantados. Aparece a las 4-6 semanas en receptores seronegativos que reciben un órgano de un donante seropositivo (la seroprevalencia ronda el 10 %), aunque también se han descrito reactivaciones coincidiendo con la inmunosupresión en pacientes previamente seropositivos.

Finalmente, es preciso subrayar la creciente relevancia de las **infecciones por bacterias gram negativas multirresistentes**. Ocasionan alta mortalidad, principalmente por la mayor inadecuación de antibioterapia empírica y el fracaso clínico del tratamiento dirigido, incluso cuando se usan agentes con actividad *in vitro* probada. Así, se ha confirmado un mayor riesgo de mortalidad asociado a la infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas entre los receptores de trasplante hepático y pulmonar (hasta 5 veces mayor respecto a cepas sensibles a carbapenem), así como entre los pacientes trasplantados hepáticos con infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes (que alcanza casi el 40 % si se detecta bacteriemia). De forma similar, los pacientes TOS e infección por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenem tienen mayor estancia hospitalaria y más riesgo de pérdida del injerto y muerte en comparación con cualquier infección y con *Acinetobacter baumannii* sensible a carbapenem.

En el trasplante renal, las infecciones del tracto urinario –ITU– recurrentes constituyen un problema frecuente que requiere descartar anomalías estructurales tales como reflujo vesicoureteral, estenosis de la unión ureterovesical, vejiga neurogénica o infección de quistes renales en la enfermedad poliquística renal. En esos pacientes, las ITU en general suponen el 70 % de las complicaciones de las infecciones por bacilos gram negativos productores de beta lactamasas de espectro extendido o AmpC, siendo la mortalidad mayor si se compara con microorganismos susceptibles (Armiñanzas, 2019; Kumar *et al.*, 2019).



Insuficiencia renal

La insuficiencia renal (IR) es una complicación habitual después de un TOS y está relacionada con una mayor mortalidad y morbilidad. Existe múltiples factores de riesgo en el entorno perioperatorio que contribuyen su desarrollo como son el estado preoperatorio (edad avanzada, creatinina elevada, diabetes, hipertensión, etc.) y las complicaciones postoperatorias del paciente trasplantado (pérdida de sangre, inestabilidad hemodinámica, uso de diuréticos, etc.). También destaca como causa la exposición a agentes nefrotóxicos, principalmente a inhibidores de la calcineurina y a algunos fármacos antimicrobianos (Jing *et al.*, 2021).

La prevalencia de IR entre los pacientes TOS no renal oscila entre el 1 % y el 83 %. Este amplio rango puede atribuirse a variaciones entre los estudios en su definición de IR, tipo de órgano estudiado y duración del seguimiento (Mejia *et al.*, 2021). En líneas generales, la IR se define como la presencia de un filtrado glomerular (FG) ≤ 30 ml/min/1,73 m² o la aparición de enfermedad renal terminal que requiera diálisis o trasplante renal. Se han descrito cifras de incidencia acumulada de IR un año después de un TOS no renal del 8 %, 1,9 %, 2,9 %, 1,7 % y 9,6 % para el trasplante hepático, cardíaco, pulmonar, cardiopulmonar e intestinal, respectivamente. Con el paso del tiempo, la incidencia acumulada a los 5 años alcanza el 18,1 %, 10,9 % y 15,8 % para el trasplante hepático, cardíaco y pulmonar, respectivamente (Mejia *et al.*, 2021; Ojo *et al.*, 2003).

Además, se debe tener presente que una amplia proporción (40-80 %) de los casos de enfermedad renal terminal tras TOS no renal se atribuyen a la nefrotoxicidad causada por inhibidores de la calcineurina (ICN) (Lonze *et al.*, 2009; El-Husseini *et al.*, 2017).

La identificación y minimización de los efectos de estos factores de riesgo puede disminuir la gravedad y la incidencia de IR en pacientes de alto riesgo. La monitorización estrecha de la producción de orina y de los niveles de creatinina sérica, así como de biomarcadores específicos puede mejorar el reconocimiento temprano de la IR y así poder realizar una intervención rápida para mejorar los resultados (Jing *et al.*, 2021).

Otras comorbilidades postrasplante

TUMORES

Los tumores asociados a inmunosupresión son tumores oportunistas que se desarrollan en aproximadamente entre el 5 % y el 15 % de los pacientes que reciben un TOS y son una de las complicaciones más graves del TOS. Se producen, entre otras causas, por la disminución de la inmunovigilancia que ocurre en los inmunodeprimidos. Representa la segunda causa de muerte a largo plazo en pacientes trasplantados (Chapman *et al.*, 2013) y la incidencia de neoplasias en trasplantados es de más del doble de la esperada en una cohorte de población no trasplantada de similar edad y situación general, y aumenta con los años transcurridos desde la realización del trasplante. Estudios recientes apuntan a una incidencia acumulada de neoplasias *de novo* de un 9-10 % a los 10 años postrasplante y de entre un 10-27 % a los 20 años, excluyendo el cáncer de piel no melanoma. A grandes rasgos, se calcula que el riesgo anual de desarrollar un tumor maligno después de un TOS es del 2-6 %; también estos pacientes presentan mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia (Gogna *et al.*, 2018).

A nivel global, los cánceres que tienen una incidencia significativamente mayor entre la población trasplantada que la observada en la población general son el cáncer de piel y labio, los linfomas de la estirpe B, el sarcoma de Kaposi, el carcinoma de cérvix uterino asociado al VPH, de vulva y periné, los tumores hepatobiliares y los sarcomas; los tumores de piel y labio son los más frecuentes dentro de las neoplasias *de novo* en trasplantados (30-37 % del total de tumores). Aunque cualquier tumor maligno puede aparecer en cualquier momento evolutivo después del trasplante, existen algunas diferencias en el tiempo de aparición. El tumor de presentación más precoz suele ser el sarcoma de Kaposi (en torno a 22 meses postrasplante; intervalo de 2 a 22 meses), seguido de los procesos linfoproliferativos (32 meses; intervalo de 1 a 254 meses). Los más tardíos son los tumores de piel y los carcinomas de vulva y periné (media de 113 meses; intervalo 3 a 285 meses).

Cabe destacar que se ha demostrado un **patrón de neoplasias dependiente del tipo de aloinjerto**. Por ejemplo, en los pacientes con trasplante hepático, cardíaco o cardiopulmonar, se observa una mayor incidencia de trastornos linfoproliferativos que en los trasplantados renales. Los tres tumores más característicos de los trasplantados hepáticos son los cánceres cutáneos, los trastornos linfoproliferativos y el sarcoma de Kaposi (asociado al virus herpes humano 8). En contraposición, los trasplantados renales⁷ tienen una mayor incidencia de tumores de piel, carcinomas de cérvix y de vulva-periné.

El tipo de inmunosupresión farmacológica utilizada también influye en el desarrollo de ciertos tipos de neoplasias en trasplantados. Con la utilización de la ciclosporina A se observó un cambio en el tipo y comportamiento de las neoplasias *de novo* respecto a regímenes más clásicos con azatioprina y prednisona, haciéndose más frecuente la aparición de procesos linfoproliferativos, sarcomas de Kaposi y carcinomas renales, y menos frecuente la de tumores de piel y vulva-periné.

OSTEOPOROSIS

En las últimas décadas ha crecido la evidencia y la concienciación sobre una mayor incidencia de fracturas óseas causadas por osteoporosis de origen multifactorial en pacientes trasplantados. La gravedad de la osteoporosis varía en función del órgano, es mayor en los trasplantes hepático, cardíaco o de pulmón que en el trasplante renal (Negri, 2002). Los factores de riesgo son la edad avanzada, el sexo femenino, la predisposición genética individual, una patología concomitante de base, hipogonadismo y los tratamientos con corticoides y/o inmunosupresores. De hecho, los glucocorticoides son el tratamiento que más influye en el desarrollo de osteoporosis en estos pacientes. Pero también otros inmunosupresores, como el tacrolimus y la ciclosporina A provocan pérdida de masa ósea.

La prevención de la pérdida de masa ósea debe iniciarse lo antes posible, porque la osteoporosis causada por corticoides en estos pacientes trasplantados suele aparecer a los 6-12 meses del trasplante. Como profilaxis, se debe reducir al máximo posible la dosis de corticoides y se debe iniciar tratamiento con vitamina D y bisfosfonatos.

⁷ En conjunto, la incidencia global de cáncer en trasplantados renales es de 3 a 5 veces mayor que la esperada para la población general por grupo de edad, estando la frecuencia de neoplasias en torno al 10 % a los 10 años, con predominio del cáncer epidermoide de piel (>50 % a los 20 años) y los linfomas (4-13 %) (Pérez-Sáez *et al.*, 2018). Los trastornos linfoproliferativos en trasplantados hepáticos presentan una incidencia de en torno al 2-3 % (>90 % son de origen B policlonal, sobre todo de tipo no Hodgkin) y están asociados a la infección por VEB y al fallo funcional de los linfocitos Tc y Ts; predomina el sarcoma de Kaposi, con una incidencia superior al 5 % en la población trasplantada, cifras similares a las obtenidas en pacientes con sida.



DIABETES MELLITUS POSTRASPLANTE

Se denomina diabetes mellitus postrasplante (DMPT) a aquella que es diagnosticada tras el trasplante de órgano sólido, independientemente del momento del diagnóstico o si ésta estaba presente pero no se había detectado antes del trasplante. El término excluye los pacientes que presentan hiperglucemias transitorias tras el trasplante. Se estima que los pacientes trasplantados tienen 9 veces más riesgo de desarrollar diabetes que la población general de la misma edad y, además, este riesgo se incrementa con el tiempo tras el trasplante y con las dosis altas de inmunosupresores.

La DMPT se desarrolla en el 10-40 % de los pacientes en el primer año postrasplante y es, además de una comorbilidad, un importante factor de riesgo para la aparición de otras enfermedades y para el deterioro del estado de salud general del paciente porque: aumenta la tasa de mortalidad, disminuye la supervivencia a largo plazo, incrementa la probabilidad de eventos cardiovasculares, aumenta la prevalencia de rechazo, aumenta el riesgo de infecciones, favorece la aparición de insuficiencia renal y se relaciona con complicaciones microvasculares.

La inmunosupresión es el mayor factor de riesgo modificable en el desarrollo de la DMPT. Los inmunosupresores más habitualmente utilizados presentan un efecto diabetogénico:

- a) Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) disminuyen la secreción de insulina, aumentan la resistencia a la insulina y disminuyen la captación de glucosa por los tejidos.
- b) Los inhibidores de mTOR (everolimus, sirolimus) reducen la respuesta de las células β de los islotes pancreáticos y disminuyen la síntesis del transportador GLUT1.
- c) Los glucocorticoides incrementan la resistencia a la insulina, aumentan la producción hepática de glucosa, reducen la secreción pancreática de insulina y aumentan la lipólisis del tejido adiposo.

Sin embargo, a pesar del efecto diabetogénico del tratamiento inmunosupresor, la diabetes es una enfermedad multifactorial y muchos de los factores que aumentan el riesgo de padecerla son prevenibles o tratables, como la obesidad, la hipercolesterolemia o la deficiencia de vitamina D. El manejo adecuado de estas enfermedades puede reducir tanto el riesgo de aparición de la diabetes como las complicaciones asociadas a ella.

El diagnóstico de DMPT debe hacerse cuando los pacientes están estables en su tratamiento de inmunosupresión de mantenimiento, la función del órgano trasplantado está estable y no hay una infección aguda en curso. La hiperglucemia es frecuente en el periodo postrasplante, por lo que el diagnóstico no debe hacerse hasta pasadas 6 semanas del trasplante.

La terapia con insulina para tratar las hiperglucemias tras el trasplante inmediato ha demostrado disminuir el riesgo de DMPT.

La elección del fármaco más apropiado para el tratamiento de la DM debe considerar la eficacia, los efectos adversos y el potencial de interacciones con los inmunosupresores. Cabe destacar que no existen interacciones clínicamente relevantes entre los fármacos antidiabéticos más habituales y los inmunosupresores más utilizados (prednisona, micofenolato, tacrolimus y everolimus). Igualmente, se recomienda monitorizar la terapia.

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

La **hipertensión arterial** (HTA) es una complicación frecuente, que se produce en la mayor parte de los pacientes TOS, con una prevalencia de entre el 75 % y el 90 % en trasplante renal, del 65-80 % en trasplante hepático y de más del 70 % en trasplante pulmonar durante el primer año, ascendiendo a más del 90 % a los 5 años postrasplante. A pesar de esa alta prevalencia, se puede actuar sobre muchos factores de riesgo con el objetivo de reducir su impacto: obesidad, tabaquismo, consumo de AINE, consumo de alcohol, ingesta excesiva de sodio, hipertiroidismo o estenosis de la arteria renal tras trasplante renal, que ocurre en hasta el 23 % de los pacientes.

Respecto al tratamiento inmunosupresor, los inhibidores de la calcineurina (especialmente ciclosporina) y los corticoides son los fármacos que más aumentan el riesgo de HTA, los primeros por incremento de la síntesis de endotelina, disminución de óxido nítrico y retención de sodio, y los segundos, por un aumento de la reabsorción de sodio y por una estimulación de tipo mineralocorticoide.

El abordaje de la HTA en pacientes sometidos a TOS debe individualizarse. Normalmente se utiliza amlodipino como tratamiento de primera elección. Se deben evitar los IECA y los ARAII en el postrasplante inmediato en trasplante renal por los efectos que presentan sobre el riñón y sobre los niveles de potasio.

Los antagonistas del calcio se consideran el tratamiento de elección, especialmente por su potente efecto vasodilatador, que contrarresta los efectos vasoconstrictores de tacrolimus y ciclosporina, y porque se ha demostrado que aumentan la supervivencia del injerto respecto a los IECA (Midtvedt *et al.*, 2001). Se debe tener en cuenta que los inhibidores de los canales de calcio pueden provocar un aumento de las concentraciones de ciclosporina por inhibición de su metabolismo.

Por otro lado, las **dislipemias** son alteraciones en los niveles de los lípidos plasmáticos, ya sea por exceso o por defecto, o alteraciones en sus funciones fisiológicas con independencia de la concentración. Son patologías muy frecuentes en la población general, pero su prevalencia aumenta más en pacientes TOS incrementando a su vez el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los inmunosupresores más utilizados en TOS provocan como reacciones adversas aumentos tanto de colesterol total como de triglicéridos. Producen incrementos en colesterol HDL y LDL, pero el efecto es más pronunciado en el caso de colesterol-LDL, como puede observarse en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Efecto de los fármacos inmunosupresores sobre lípidos y lipoproteínas.
Tomada de (Warden *et al.*, 2019).

Grupo de fármacos	Ejemplo	C-Total	C-LDL	C-HDL	TG
Corticosteroides	Prednisona	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑
	Tacrolimus	↑↑	↑↑	↑	↑
Inhibidores de mTOR	Sirolimus	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑↑↑
	Everolimus	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑↑↑
Antiproliferativos	Micofenolato, azatioprina	↔	↔	↔	↔

C-Total: colesterol total; C-LDL: colesterol-LDL; C-HDL: colesterol-HDL; TG: triglicéridos.

↑↑↑: aumento notable; ↑↑: aumento moderado; ↑: aumento leve; ↔: sin cambio.



Los corticoides aumentan la actividad de la HMG-CoA reductasa (enzima implicada en la síntesis de colesterol, diana farmacológica de las estatinas) y la captación hepática de ácidos grasos libres, incrementando la síntesis de VLDL y triglicéridos; además, provocan un aumento de la lipólisis y una disminución de la eliminación de triglicéridos. Por su parte, los inhibidores de la calcineurina, especialmente la ciclosporina, disminuyen el aclaramiento de LDL por unión a su receptor y reducen la síntesis de ácidos biliares. Los inhibidores de mTOR también presentan numerosos efectos que contribuyen a empeorar el perfil lipídico del paciente: inhiben a la lipoprotein-lipasa, disminuyen la lipólisis, disminuyen el catabolismo de la Apo-B100 e incrementan la secreción de VLDL y la expresión de PCSK9.

Dado que es aconsejable que en pacientes trasplantados los niveles de LDL se encuentren por debajo de 100 mg/dl con el objetivo de prevenir la aterosclerosis y la vasculopatía subsiguiente, en caso de ser necesario se pueden considerar medidas como:

- > Sustituir el tratamiento con ciclosporina por tacrolimus, discontinuar sirolimus o reducir la dosis de corticoides.
- > Introducir farmacoterapia con estatinas. Habitualmente, atorvastatina. Aparte de la utilidad frente a la dislipemia, presentan efectos pleiotrópicos entre los que destacan los inmunomoduladores y antiinflamatorios. La ciclosporina puede incrementar significativamente la concentración plasmática de estatinas, pero no parece haber una interacción clínicamente relevante con tacrolimus.
- > Considerar otros tratamientos, como el consumo de ácidos grasos omega-3, ezetimiba (a dosis diaria de 5 mg si se combina con ciclosporina) o inhibidores de PCSK9 (arilcumab, evolocumab), pero no se recomienda el uso de fibratos o de niacina.

OTRAS ALTERACIONES

A pesar de que las **complicaciones neurológicas** no han sido tan ampliamente descritas en la literatura científica como otras, casi el 90 % de los pacientes TOS experimentan síntomas neurológicos, de los que solo una pequeña parte se relacionan con la cirugía o con comorbilidades preexistentes. Las complicaciones más habituales son la encefalopatía, el temblor y las convulsiones. De manera específica, los inmunosupresores más asociados a complicaciones neurológicas son:

- > Ciclosporina y tacrolimus, que pueden producir temblores, parestesias, convulsiones, encefalopatía (incluyendo el síndrome de encefalopatía posterior reversible), ataxia cerebelar, agitación o desorientación. La reducción de la dosis de inhibidores de la calcineurina o el intercambio de un inhibidor por otro (tacrolimus por ciclosporina o viceversa) pueden ayudar a reducir este tipo de complicaciones. Las formulaciones de liberación prolongada de tacrolimus se relacionan con una menor frecuencia de este tipo de complicaciones.
- > Algunas alteraciones psiquiátricas, como la psicosis, la manía o las alucinaciones, son características del uso de corticoides. Además, estos fármacos pueden producir crisis epilépticas. Por lo general, se trata de complicaciones que son reversibles con una reducción o retirada de la administración intravenosa de corticoide.

Finalmente, las **complicaciones dermatológicas** en el paciente sometido a TOS son frecuentes y pueden presentar distinta naturaleza. Por un lado, el desarrollo de infecciones víricas, bacterianas y fúngicas de la piel pueden verse favorecidas por el tratamiento inmunosupresor, de igual modo que la reactivación de infecciones latentes, como las provocadas por el virus varicela-zóster o por citomegalovirus. Por otro, ya se ha citado el mayor riesgo de desarrollo de tumores cutáneos, como el sarcoma de Kaposi y el linfoma anaplásico cutáneo de células grandes en la etapa postrasplante temprana, y de otros tipos de tumores no melanoma, de melanoma maligno y de carcinoma de células de Merkel a más largo plazo. E incluso en ciertas ocasiones se han notificado reacciones idiosincrásicas relacionadas con el tratamiento inmunosupresor, como la hiperplasia sebácea por acumulación de ciclosporina, o la más común aparición de acné como reacción adversa frecuente con la mayor parte de los fármacos inmunosupresores utilizados en TOS.

6.

ACTUACIÓN
FARMACÉUTICA
EN TOS



6. Actuación farmacéutica en TOS

Pese a que los pacientes que se someten a un TOS suelen ser en su mayoría pacientes crónicos y polimedicados, la práctica totalidad de los medicamentos que recibirán en la etapa posterior al trasplante, esenciales para su supervivencia, son totalmente desconocidos para ellos, y esa situación les suele generar gran incertidumbre y ansiedad. Por ello, el farmacéutico, como profesional sanitario experto en el medicamento que se desempeña en los distintos niveles de asistencia sanitaria juega un papel clave en este campo, habida cuenta de que se trata de pacientes altamente complejos cuyo abordaje requiere de equipos multidisciplinares que garanticen una atención integral.

Uno de los principales problemas que se observa en la asistencia diaria a pacientes TOS es la falta de cumplimiento de los tratamientos farmacológicos pautados por los médicos especialistas. La proporción estimada de falta de adherencia se sitúa entre el 20 % y el 54 %, habiéndose descrito esta como la principal causa de rechazo del órgano trasplantado; y, al contrario, la mejora en la adherencia ha demostrado mejorar notablemente la supervivencia del órgano (reduce la tasa de rechazo) y de los pacientes.

La aplicación y desarrollo de los Servicios de Atención Farmacéutica en los pacientes trasplantados ha demostrado su capacidad de mejorar la efectividad y seguridad de los tratamientos inmunosupresores, y por tanto, mejorar la calidad de vida de los pacientes. La creciente evidencia respalda que los beneficios son extensibles a todos los pacientes trasplantados, independientemente del tipo de trasplante. Así, diversos estudios han evaluado la influencia de la atención farmacéutica sobre pacientes trasplantados de pulmón (Harrison *et al.*, 2012), de riñón (Xu *et al.*, 2018) o de hígado (Asavakarn *et al.*, 2016), reportando resultados positivos en términos de adherencia al tratamiento inmunosupresor o reducción de eventos adversos asociados a la medicación, entre otros.

En un estudio transversal, descriptivo y retrospectivo, desarrollado en el Hospital Universitario Walter Cantídio (Fortaleza, Brasil), se evaluó el efecto del análisis y los consejos sobre la medicación proporcionados por el farmacéutico clínico a los pacientes de la unidad de trasplante de riñón e hígado en el momento del alta hospitalaria. Se realizaron un total de 74 intervenciones, en las cuales se identificaron 59 problemas relacionados con los medicamentos, la mayoría (el 67,8 %) relacionados con un riesgo incrementado en casi un 90 % de resultados negativos asociados a la medicación debido a problemas de salud no tratados. La solicitud de prescripción de nuevos fármacos a los profesionales médicos fue la intervención principal (66,1 %). Todas las intervenciones farmacéuticas se clasificaron como apropiadas, y el 86,4 % de ellas fueron capaces de prevenir resultados negativos asociados a la medicación (Lima *et al.*, 2016).

En esa línea, se debe informar al paciente de forma exhaustiva sobre los medicamentos que va a utilizar y sobre los hábitos de vida saludables que debe seguir, iniciando esa educación sanitaria cuando el paciente está ingresado y manteniéndola al alta hospitalaria de forma crónica. Además, prestar Servicios como Adherencia Terapéutica o Seguimiento Farmacoterapéutico permitirá optimizar los tratamientos y obtener mejores resultados clínicos, redundando en la aceptación por parte del paciente y en la mejora de su calidad de vida. Para todo ello es vital la coordinación de todos los profesionales farmacéuticos que van a participar en algún punto del tratamiento del paciente trasplantado para promover el óptimo proceso de uso de los medicamentos en la etapa postrasplante (inmunosupresores y otros) y mejorar su estado de salud.

No solo se han sugerido beneficios de carácter clínico con la implementación de una atención farmacéutica específica para el paciente TOS, sino también ventajas de tipo fármaco-económico. Una mayor duración de los injertos supone un importante ahorro al sistema sanitario, pues el fracaso del trasplante puede implicar un retrasplante o la vuelta a tratamientos de mayor coste global (respecto a la inmunosupresión de mantenimiento), por ejemplo, la diálisis.



Como base para una actuación farmacéutica integral y continuada se propone la ruta asistencial resumida en la **Figura 11**. El consentimiento informado de los pacientes es necesario para su inclusión en proyectos de investigación desarrollados al respecto.

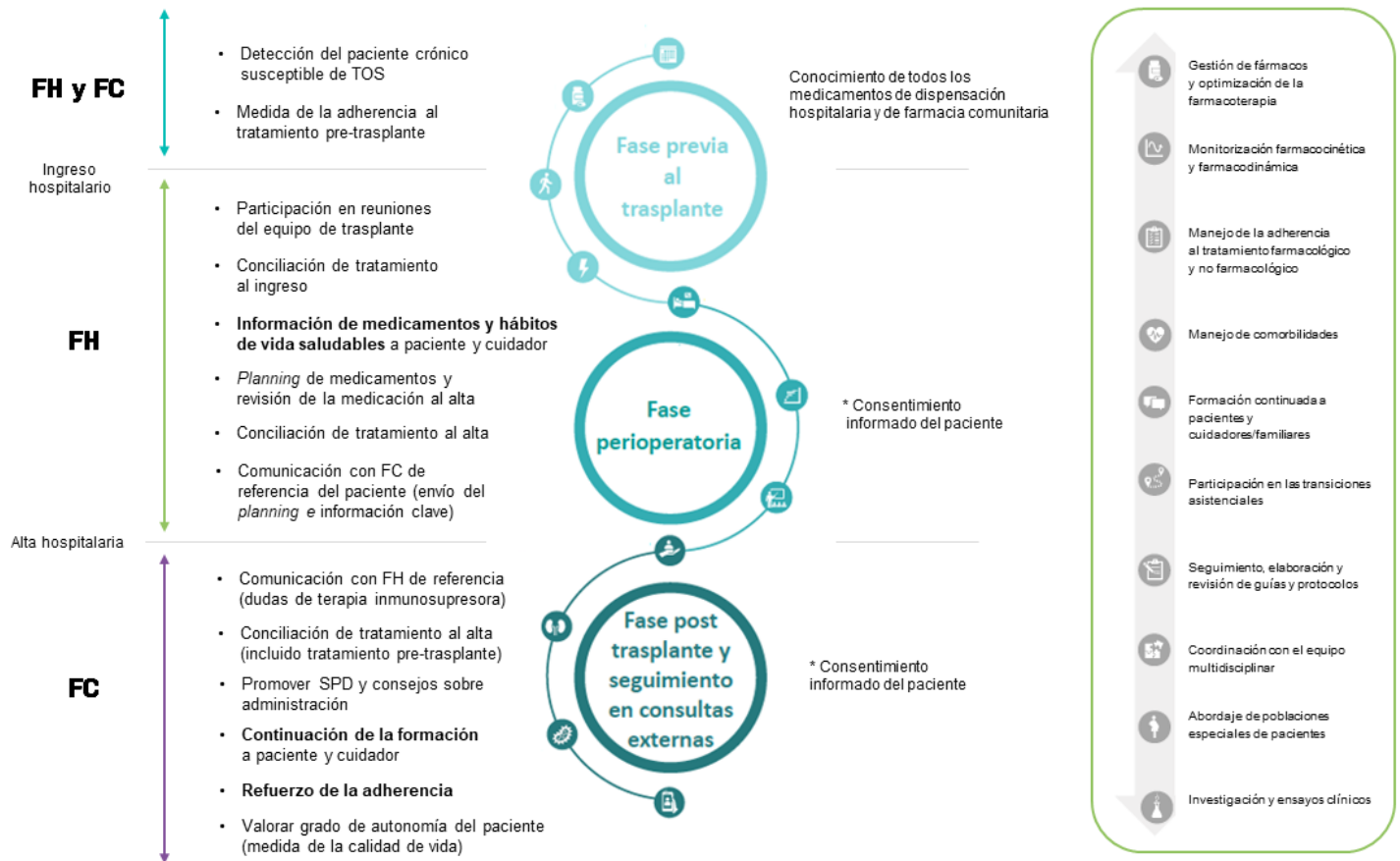


Figura 11. Ruta propuesta para una continuidad asistencial farmacéutica para con el paciente con TOS. FH: farmacéutico hospitalario; FC: farmacéutico comunitario. TOS: trasplante de órgano sólido.

En el recuadro en rojo se muestran algunas de las actividades que pueden desarrollarse de forma continua en uno o los dos ámbitos asistenciales, entendiendo como requisito indispensable para la optimización de los resultados clínicos la primera de ellas, referente al aseguramiento de la disponibilidad de los medicamentos inmunosupresores y el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes.

La naturaleza hospitalaria del acto quirúrgico en la práctica clínica del TOS, incluyendo los periodos pre y perioperatorio y el posoperatorio temprano, revela el crucial papel que ejercen los **farmacéuticos hospitalarios** en la asistencia sanitaria a los pacientes trasplantados. Con la integración de estos profesionales en los equipos multidisciplinares y de gestión a nivel de hospitales, su papel asistencial ha ido ganando cada vez más peso. De manera similar a otras patologías que se abordan inicialmente desde centros hospitalarios, el farmacéutico participará de los protocolos de actuación interdisciplinar en la toma de decisiones de selección de tratamientos inmunosupresores y pautas posológicas, aportando información relevante al equipo clínico sobre los medicamentos y colaborando en el análisis y resolución de problemas relacionados con su uso por parte de pacientes concretos.

Es importante mencionar que con muchos de los inmunosupresores que se emplean en pacientes trasplantados se hace un uso fuera de ficha técnica (*off label*), que supone unos procesos de aprobación urgente que deben ser tramitados por el farmacéutico hospitalario, con especial control de criterios de eficiencia económica. Pero su labor va más allá, y se pueden identificar varias vías asistenciales en el abordaje del paciente trasplantado, que se definirán más adelante por ser compartidas con la labor del farmacéutico comunitario. Sin embargo, se debe mencionar que, a pesar de que España es un país líder en trasplantes a nivel mundial, la figura del farmacéutico hospitalario en el área clínica del trasplante está menos desarrollada que en otros países menos punteros. Así, por ejemplo, EE.UU. va un paso por delante al haber instaurado, desde hace ya unos años, la especialidad de Farmacéutico Hospitalario de Trasplantes donde un centro hospitalario que quiera obtener la calificación de hospital *trasplantador* tiene que contar por ley con un farmacéutico de referencia en esta área (OPTN, 2022).

Sea como fuere, la atención farmacéutica dirigida al paciente TOS que se inicie –de forma óptima, lo antes posible en el periodo pre-trasplante– por el farmacéutico hospitalario durante la estancia del paciente en el hospital y hasta el momento del alta, deberá ser continuada por el farmacéutico comunitario durante el periodo posterior de vida ambulatoria del paciente, probablemente muy prolongado. Es quizá especialmente crítico incidir en la información sobre los tratamientos y la educación sanitaria al paciente en el momento del alta para maximizar el beneficio clínico del tratamiento inmunosupresor en un periodo en que el paciente estará menos intensamente monitorizado.

Por lo que se refiere al **farmacéutico comunitario**, su labor asistencial a los pacientes TOS es también un área con mucho potencial. Se debe recordar que las farmacias comunitarias son los establecimientos sanitarios más accesibles y cercanos al ciudadano, por número, por distribución geográfica y por horarios de apertura: en España hay más de 22.000 farmacias en las que trabajan más 50.000 farmacéuticos. Esto hace que sean uno de los primeros profesionales sanitarios con los que interactúa un paciente en el nivel de la atención primaria, ofreciendo una situación privilegiada para proporcionar diferentes Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales (SPFA) que den respuesta a las necesidades de los pacientes TOS en relación a los medicamentos y otros aspectos relacionados con la salud.

En su actividad diaria el farmacéutico comunitario trabaja para, entre otros objetivos, garantizar el acceso a medicamentos inmunosupresores seguros, efectivos y de calidad, proporcionando la información necesaria para que los pacientes conozcan para qué es el medicamento dispensado y cómo utilizarlo correctamente; además, puede identificar posibles problemas relacionados con los medicamentos en los que podrá intervenir para evitar que aparezcan resultados negativos en su salud. Y, con ello, trabajar en la optimización de los resultados de los tratamientos. Además, el farmacéutico comunitario tiene un papel fundamental en la identificación de signos tempranos o factores de riesgo para determinadas enfermedades, y en la promoción de actividades relacionadas con la prevención y la promoción de la salud. Todo esto contando con la colaboración fundamental de otros profesionales de la salud.

Es precisamente esa colaboración entre el farmacéutico comunitario y el médico de atención primaria la que, unida a una comunicación fluida y bidireccional entre ambos, resulta imprescindible para poder identificar pacientes sometidos a un TOS previo que estén bajo sospecha de padecer un rechazo del órgano o de sufrir un problema relacionado con la medicación inmunosupresora, y poder impulsar la ruta asistencial que conduzca a la evaluación precoz por el especialista y a las decisiones terapéuticas pertinentes. La explotación de las herramientas de comunicación de los sistemas de receta electrónica y las actuales tecnologías de la información facilitarán esta interacción entre profesionales de la salud.



En vista de todo lo anterior, se aprecia una necesidad de colaboración mantenida en el tiempo y también bidireccional entre los farmacéuticos de los distintos niveles asistenciales; a saber, farmacéuticos hospitalarios y farmacéuticos comunitarios. La continuidad en el proceso de atención farmacéutica redundará en beneficios en salud para el paciente TOS, ya que recibe tratamientos tanto a nivel hospitalario como comunitario.

Adherencia terapéutica

La *adherencia terapéutica* es un concepto amplio, múltiple y pluridimensional. Actualmente, se acepta comúnmente la definición acuñada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que la define como “el grado en que el comportamiento de una persona (tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida) se corresponde con las recomendaciones acordadas con un profesional sanitario”. La adherencia terapéutica es, pues, un concepto diferente al de *cumplimiento*, que hace alusión al grado en el que un paciente actúa de acuerdo con la dosis, la pauta posológica y el plazo prescrito, y que haría referencia a un modelo paternalista en el que el paciente cumple con las órdenes del prescriptor. En cambio, el concepto de adherencia terapéutica de la OMS implica que el paciente tome un papel activo y participe de forma voluntaria en las recomendaciones dadas por el médico, en función de sus propias creencias y percepciones de su enfermedad y tratamiento.

Según se ha avanzado, en pacientes TOS el cumplimiento del tratamiento inmunosupresor –de por vida– es vital para mantener la viabilidad del órgano y aumentar el periodo de mantenimiento de su funcionalidad. Por tanto, es fundamental el papel activo del propio paciente en el proceso de gestión de su enfermedad, que la conozca y la entienda, al igual que el tratamiento prescrito y la importancia de seguirlo correctamente. Por último, debe englobar la relevancia de los hábitos de vida asociados.

A pesar de que muchos fármacos utilizados para la inducción de la inmunosupresión son de administración (y dispensación) exclusiva en hospital, principalmente por vía intravenosa, muchos de los inmunosupresores de mantenimiento y antimicrobianos profilácticos serán de administración por vía oral y de dispensación en farmacia comunitaria (aunque puedan ser calificados como medicamentos de diagnóstico hospitalario). Dadas las bajas tasas de adherencia que se registran en estos pacientes (50-80 %), la intervención de los profesionales sanitarios en su promoción es vital para reducir el rechazo al injerto y los problemas asociados, tanto para el paciente como para el sistema sanitario. Se acepta de forma generalizada que en los pacientes TOS la adherencia terapéutica debe ser superior al 95 % para alcanzar una buena inmunosupresión.

Se han identificado numerosos **factores** relacionados con la no adherencia al tratamiento inmunosupresor, que pueden estar relacionados con el propio paciente o su entorno social, con el tratamiento, con la condición de salud previa del paciente o con factores asociados al sistema sanitario. Entre ellos destacan:

- > Un historial de falta de adherencia a otros tratamientos.
- > Enfermedad psiquiátrica / trastornos de la personalidad.
- > Historial de consumo de drogas.
- > Duración del tratamiento: la adherencia tiende a disminuir en tratamientos crónicos. Así, en la inmunosupresión del TOS se estima que a los 5 meses de instauración del tratamiento la adherencia es del 95 %, pero este porcentaje baja hasta el 75 % a los 7 meses y hasta el 48 % a los 12 meses.

- > Bajo conocimiento sobre la enfermedad y sobre la importancia del tratamiento.
- > Una mala relación o desconfianza entre el profesional sanitario y el paciente.
- > Malas habilidades comunicativas del profesional sanitario.
- > Un planteamiento deficiente del seguimiento del paciente.

Medir el grado de adherencia al tratamiento inmunosupresor no siempre es sencillo. Los expertos coinciden en que la variabilidad de los efectos por fluctuaciones de niveles plasmáticos, unida a la falta de adherencia al tratamiento (que, precisamente, también genera variabilidad de concentraciones y efectos), son las principales razones por las que se pierden los órganos trasplantados (Duncan, 2018). La determinación de los niveles en fluidos biológicos como método directo es, pues, la medida más precisa para conocer el grado de exposición al fármaco, pero implica un alto grado de invasividad, es cara y en la práctica solo se realiza para determinados fármacos que se monitorizan de manera habitual (véase el apartado sobre Farmacocinética).

Como alternativa se cuenta con los **métodos indirectos**, que incluyen la evaluación de la información proporcionada por el paciente o su cuidador a partir de la entrevista clínica, o un cuestionario validado (el método más utilizado), el recuento de medicación, el uso de dispositivos electrónicos o el análisis del registro de dispensaciones. Estos métodos son más sencillos y, por tanto, se emplean más en la práctica asistencial diaria.

Los **cuestionarios (Anexo 2)** tienen como gran ventaja que son sencillos de realizar, aunque las respuestas de los pacientes son fácilmente manipulables y, en consecuencia, se trata de métodos no del todo precisos. En cualquier caso, los datos obtenidos a partir de ellos se pueden complementar con la **exploración física** del paciente a nivel clínico y con los **datos de la dispensación** de medicamentos a nivel de la farmacia. Pero se debe tener presente que estos últimos no pueden garantizar que el paciente esté tomando el medicamento correctamente, pues la regularidad en la recogida del tratamiento o en las visitas concertadas pueden no ser indicativos de adherencia (hay pacientes que recogen sus tratamientos, pero no llegar a tomarlos).

Las consecuencias de la no adherencia al tratamiento inmunosupresor, que derivan en el rechazo al injerto y en la pérdida de la función del órgano, hacen imprescindible una intervención bien planificada de implementación, mantenimiento y **refuerzo de la adherencia por el farmacéutico**. En este sentido, una **intervención multinivel** que aborde el conjunto de factores que la comprometen, previamente citados, aumenta la probabilidad de éxito (Jamieson *et al.*, 2016; Zhu *et al.*, 2017).

Dado el origen multifactorial de la adherencia y que, en general, las actuaciones van dirigidas a personas concretas, no hay ninguna estrategia que haya resultado eficaz para todos los pacientes. A modo de resumen las intervenciones en pro de una mejor adherencia pueden ser:

- Instrucciones escritas sobre la toma de la medicación.
- Simplificación del régimen terapéutico.
- Intervenciones educativas aisladas o en sesiones con grupos de apoyo.
- Recordatorios de medicación y citas.
- Adaptar la pauta de tratamiento a los hábitos de la vida cotidiana del paciente.
- Intervenciones de refuerzo y recompensa.
- Automonitorización con revisiones y refuerzos regulares.
- Implicación de familiares.



A nivel de paciente, es importante **ofrecer información sobre los fármacos** y la pauta adecuada y adaptada, tanto verbal como escrita, que permita que estos mejoren su conocimiento sobre la medicación, también medible mediante cuestionarios (**Anexo 3**). Sin embargo, la información por sí sola puede no ser suficiente; se debe aconsejar al paciente de modo que se refuercen actitudes positivas (como el interés por el tratamiento o cómo adaptar la administración a su rutina diaria). A nivel de la interacción entre el profesional sanitario y el paciente, se deben optimizar las habilidades comunicativas y la estrategia para establecer una relación de confianza mutua, lo cual garantiza la continuidad asistencial entre el centro hospitalario y la farmacia comunitaria, siendo fundamental que exista comunicación entre los dos niveles.

Entre los aspectos principales de la comunicación sobresale el establecimiento de la vía de comunicación más adecuada con el paciente, el empleo de dibujos, símbolos, infografías e incluso idiomas diferentes, animar al paciente a hacer preguntas sobre su enfermedad y tratamiento, incluyendo sus preocupaciones, utilizar preguntas abiertas (ya que proporcionan mayor información) o revisar periódicamente con el paciente sus conocimientos, comprensión y manejo de los medicamentos, pues varían con el tiempo.

En pacientes TOS es especialmente importante ser estrictos en la toma de la dosis adecuada y en las horas de administración. Al tener muchos de los fármacos inmunosupresores un margen terapéutico muy estrecho (tacrolimus, ciclosporina, everolimus, etc.), el paciente puede exponerse a sufrir eventos adversos si no toma la medicación a tiempo o se salta las dosis, o bien ser más propenso a padecer infecciones o tumores *de novo* si toma el fármaco antes de tiempo o más dosis de la debida. Desde la farmacia, se debe trabajar en un modelo co-participativo que persiga que el paciente asuma el compromiso del autocuidado y de una adherencia terapéutica adecuada, de especial interés si se considera que suele tratarse de pacientes polimedicados: algunos trabajos apuntan a que la media de medicamentos prescritos al alta hospitalaria suele estar en torno a 9 (Lima *et al.*, 2016).

Es preciso recordar que los tratamientos más habitualmente usados en inmunosupresión en pacientes TOS se dispensan en la farmacia comunitaria, siendo este el espacio idóneo para realizar SPFA centrados en el medicamento, como la adherencia terapéutica, el seguimiento farmacoterapéutico y la conciliación de la medicación.

Merecen una mención las **intervenciones tipo EMI** (*ecological momentary interventions*), que han mostrado eficacia en la deshabituación tabáquica, en la pérdida de peso, en desórdenes alimenticios o en el manejo de la diabetes. Consisten en intervenciones estructuradas como parte de un protocolo o no estructuradas que se realizan partiendo del conocimiento previo del entorno y las costumbres del individuo y que se realizan en su entorno habitual. En este sentido, el farmacéutico comunitario puede ejercer un papel muy relevante mediante el servicio de seguimiento farmacoterapéutico, dado que será el lugar donde mayoritariamente el paciente recogerá su medicación y donde con más frecuencia se dará la oportunidad de interactuar entre un profesional sanitario y el paciente (Gomis, 2019).

Las investigaciones al respecto no hacen sino confirmar la relevancia de trabajar en Servicios Profesionales orientados a la mejora de la adherencia. Por ejemplo, un estudio prospectivo realizado sobre 74 receptores de trasplante renal evaluó el efecto de una atención farmacéutica intensiva, realizada durante un año postrasplante, en la adherencia diaria al tratamiento. De ellos, 39 pacientes del grupo de control recibieron una formación estandarizada sobre medicamentos y trasplantes, mientras que otros 35 recibieron una atención farmacéutica intensiva y un asesoramiento adicional individualizado por farmacéuticos hospitalarios. El uso de un sistema de monitorización de eventos de medicación, de recuento de medicamentos, de recuento de períodos sin tratamiento o del cuestionario de Morinsky permitió demostrar que la adherencia mejoraba significativamente en este segundo grupo (91 %) frente al primero (75 %) ($p=0,014$), incluso desde los primeros 30 o 40 días de intervención (Joost *et al.*, 2014).

Otros servicios asistenciales

De forma complementaria al mantenimiento y refuerzo de la adherencia, se pueden destacar varias **líneas de actuación** de los farmacéuticos hospitalarios y comunitarios en su labor asistencial al paciente con TOS.

EDUCACIÓN SANITARIA

Una información sanitaria rigurosa e individualizada, transmitida por vía oral o escrita desde la farmacia hospitalaria y comunitaria sobre las características del tratamiento al paciente TOS se puede traducir en una participación proactiva de este en su estado de salud. Las redes sociales y los distintos medios de comunicación emergen como una posible estrategia, no del todo explorada, para alcanzar el objetivo de concienciar a estos pacientes sobre la importancia de mantener una inmunosupresión farmacológica para evitar el rechazo al injerto.

Por el gran potencial de interacciones farmacocinéticas que presentan muchos de los fármacos mencionados en este informe, es especialmente importante recordar al paciente que debe evitar la automedicación, incluso con plantas medicinales u otros medicamentos no sujetos a prescripción médica o complementos alimenticios (que *a priori* se puedan considerar inocuos).

Como parte de la educación sanitaria, también dirigida a los cuidadores de los pacientes TOS, en caso de haberlos, se debe hacer hincapié en las medidas útiles para prevenir complicaciones derivadas de la inmunosupresión, a fin de minimizar los factores de riesgo que puedan facilitar el desarrollo de infecciones microbianas o la aparición de tumores. Entre otros, es importante recordar los siguientes **hábitos de vida saludables** y **medidas higiénico-dietéticas**:

- > Llevar una vida relajada, pero físicamente activa (previniendo el sedentarismo y la obesidad), con un ejercicio adaptado a la situación clínica individual.
- > Control sistemático de la temperatura corporal, peso y tensión arterial, así como controles analíticos periódicos.
- > Uso de mascarilla FFP2 de manera habitual, de especial relevancia en el contexto de una pandemia como la COVID-19 o en épocas de mayor circulación de virus respiratorios (por ejemplo, en invierno).
- > Emplear siempre fotoprotección frente a radiaciones UV de la luz solar.
- > Seguimiento de una dieta variada y equilibrada, preferiblemente de tipo mediterránea, pero ajustada a la situación clínica individual.
- > Restringir el aporte de sal y de grasa, y evitar los alimentos crudos, el alcohol y las bebidas estimulantes.
- > Evitar el tabaco u otras sustancias tóxicas (alcohol, drogas, etc.).
- > Extremar las medidas de higiene personal (ducha, lavado de manos, higiene bucal, etc.) y de los lugares donde permanezca el paciente trasplantado.
- > Extremar medidas de desinfección ante la aparición de heridas o llagas.



Adicionalmente, como consecuencia del estado de inmunosupresión, es conveniente recomendar la **vacunación frente a determinadas enfermedades infecciosas** a los pacientes trasplantados, como medida de inmunoprotección más eficiente (**Tabla 5**). Idealmente, se administrarán todas las vacunas necesarias, antes de la realización del trasplante, comenzando el proceso de vacunación al incorporarse el paciente a la lista de espera de trasplante.

Es importante destacar que las vacunas vivas atenuadas solo podrán administrarse al paciente de forma previa al trasplante y están contraindicadas en las 6 semanas previas al trasplante, después del mismo y en situaciones en las que el paciente por su patología de base requiera de tratamiento inmunosupresor.

Tabla 5. Recomendaciones para la inmunización de los pacientes adultos trasplantados.
Adaptada de (Danziger-Isakov *et al.*, 2019).

Vacuna	Inactivada (I) / atenuada (A)	Recomendada antes del trasplante	Recomendada después del trasplante
	I	Sí	Sí
Gripe	A	Según grupos de riesgo	No
Hepatitis B	I	Sí	Sí
Hepatitis A ^a	I	Sí	Sí
Tétanos	I	Sí	Sí
Difteria/tétanos/tosferina (DTP) ^b	I	Sí	Sí
Polio (inactivada)	I	Sí	Sí
<i>H. influenzae</i> tipo B ^c	I	Sí	Sí
<i>S. pneumoniae</i> (conjugada)	I	Sí	Sí
<i>S. pneumoniae</i> (polisacáridica)	I	Sí	Sí
Rabia ^{a,d}	I	Sí	Sí
Papilomavirus humano	I	Sí	Sí
Varicela (atenuada, Varivax [®])	A	Sí	No
Varicela (atenuada, Zostavax [®])	A	Sí	No
Varicela (de subunidades; Shingrix [®])	I	Sí	Sí
Triple vírica (sarampión/parotiditis/rubéola)	A	Sí	No
Viruela ^e	A	No	No
Ántrax o carbunco	I	No	No

^a Solo se recomienda la vacunación cuando persiste el riesgo por exposición continuada, por ejemplo, en viajes planificados a áreas de alto riesgo.

^b Se recomienda en caso de que no se haya administrado dosis de recuerdo del tétanos en los últimos 10 años. Se debe administrar al menos una dosis de DTP acelular en la edad adulta, en especial a mujeres en edad fértil y a personas en contacto con niños.

^c Indicada antes o después de esplenectomía. Se recomienda la evaluación serológica si está disponible.

^d No se administra de forma rutinaria, sino que se recomienda ante una exposición o en potenciales exposiciones profesionales.

^e Solo deben vacunarse los receptores de TOS que sean contacto estrecho de un paciente con viruela, administrándoles inmunoglobulinas de manera concomitante si es posible.

OPTIMIZACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA

El farmacéutico puede contribuir a maximizar los beneficios de la farmacoterapia pre- y postrasplante, pudiendo identificar a través de diferentes servicios asistenciales (dispensación, conciliación de la medicación, revisión del uso de la medicación o seguimiento farmacoterapéutico) problemas relacionados con los medicamentos, tales como interacciones, reacciones adversas, duplicidades, contraindicaciones, etc. Hay que recordar que, de manera especial, el farmacéutico comunitario conocerá toda la medicación que utiliza un paciente ambulatorio, no solo la indicada para el trasplante, sino también los tratamientos frente a otras enfermedades concomitantes, medicamentos que no necesitan prescripción, el uso de complementos alimenticios, etc.

En el momento de la **dispensación** de la medicación inmunosupresora, el farmacéutico hospitalario o comunitario, según el ámbito de dispensación, comprobará que el paciente cuente con toda la información necesaria para que el uso de la misma sea efectivo y seguro. En primer lugar, es conveniente averiguar si existe algún criterio que impida la dispensación, por ejemplo, alergia a algún componente del medicamento, una contraindicación absoluta o interacciones con otros medicamentos (o alimentos), una duplicidad no intencionada o una situación fisiológica especial como puede ser el embarazo o lactancia. Si es la primera vez que esa persona va a utilizar dicho medicamento la labor del farmacéutico será asegurar que la persona sale de la farmacia conociendo para qué es ese medicamento y cuál es su correcto proceso de uso, es decir, darle la información necesaria sobre dosis, duración, forma de administración o de conservación/manipulación. Si no fuera la primera vez que esa persona utiliza el medicamento (dispensación de continuación), el farmacéutico evaluará si dicho medicamento está siendo efectivo y seguro, fundamentalmente verificando si ha habido cambios en el tratamiento (dosis, pauta posológica, duración del tratamiento, adición de nuevos medicamentos, etc.) y si el paciente ha experimentado algún problema con el tratamiento que pudiera hacer sospechar de una posible reacción adversa, interacción, contraindicación, etc.

Por tanto, como experto en el medicamento, el farmacéutico puede y debe ser capaz de **identificar posibles reacciones adversas** que, con relativa frecuencia, derivan del uso de los inmunosupresores. Mediante una actitud vigilante, deberá notificar, en su caso, las reacciones adversas al Sistema Nacional de Farmacovigilancia (<https://www.notificaram.es/>). Además, la detección precoz desde la farmacia de los signos y síntomas que acompañan a un posible rechazo al injerto y a las potenciales complicaciones derivadas de la inmunosupresión (infecciones, tumores, osteoporosis, etc.), pueden contribuir a activar la ruta asistencial que asegure el diagnóstico y tratamiento temprano del paciente.

A modo de resumen de lo descrito en secciones previas, la siguiente tabla (**Tabla 6**) refleja las reacciones adversas y complicaciones asociadas al uso de los fármacos inmunosupresores más comunes.



Tabla 6. Principales reacciones adversas y complicaciones derivadas del uso de inmunosupresores

Fármaco	Toxicidad cardiovascular	Desarrollo de tumores	Infecciones	Supresión de médula ósea	Otras
Glucocorticoides	Hipertensión (++) Dislipemia (+) Diabetes mellitus (++)				Aumento de peso, atrofia muscular, osteoporosis, hipertensión, retención hidrosalina, inhibición del crecimiento, rasgos cushingoides, alteraciones del sueño, defectos de la coagulación
Azatioprina		(+)		(+)	Hepatotoxicidad
Ácido micofenólico (y derivados)	Dislipemia (+)		Por virus VEB (–) Por virus BK (+)	(+)	Síntomas gastrointestinales
Ciclosporina	Hipertensión (++) Dislipemia (+++) Diabetes mellitus (+)	(+)		(+)	Nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hiperplasia gingival
Tacrolimus	Hipertensión (+) Dislipemia (++) Diabetes mellitus (++)	(+)	Por virus BK (+)	(+)	Nefrotoxicidad, neurotoxicidad
Inhibidores de mTOR (everolimus, sirolimus)	Dislipemia (+++) Diabetes mellitus (+)		Por virus CMV (–)	(+)	Alteraciones de la coagulación, retraso en la cicatrización de heridas
Ig antitimocítica		(+)	Por virus CMV (+) Por virus VEB (+)	(++)	Síndrome de liberación de citoquinas
Alemtuzumab		(–)	Por virus VEB (+)	(+)	Síndrome de liberación de citoquinas leve, inducción de enfermedad autoinmune
Rituximab		(–)	Por virus VEB (–)	(+)	Reacciones derivadas de la perfusión
Basiliximab		(–)	Por virus VEB (+)	(+)	Reacciones de hipersensibilidad
Belatacept	Hipertensión (++) Dislipemia (++)	(+)		(+)	
Bortezomib		(–)		(+)	Neurotoxicidad
Eculizumab				(+)	

El signo (+) indica que el riesgo para esa reacción adversa en concreto está incrementado, mientras que el signo (–) alude a un teórico menor riesgo de la misma. Si una casilla está en blanco quiere indicar que no se ha descrito ni aumento ni disminución del riesgo.

A pesar de lo anterior, se deben hacer unas **consideraciones generales**: a) el riesgo infecciones por CMV está aumentado con todos los fármacos inmunosupresores, pero se cree que los inhibidores de mTOR lo atenúan y que la Ig antitimocítica lo aumenta en mayor grado; b) la infección por VEB aumenta el riesgo de trastorno linfoproliferativo postrasplante, que también se ve incrementado por la terapia de inducción o de rechazo con anticuerpos poli- y monoclonales; c) el riesgo de una infección por el virus BK depende del grado global de inmunosupresión, pero el ácido micofenólico y tacrolimus parecen aumentar el riesgo.

Por otro lado, en los pacientes trasplantados –polimedicados– crece en importancia la **identificación y prevención de interacciones farmacológicas** en que pueden participar los medicamentos inmunosupresores, motivado por su margen terapéutico estrecho y sus comportamientos farmacocinéticos variables (que justifica la necesidad de monitorización de los niveles plasmáticos de muchos de ellos). La compleja condición médica que representa el trasplante hará necesario en muchos casos evitar el uso concomitante de fármacos que puedan interaccionar con los inmunosupresores.

Se definen a continuación una serie de conceptos básicos que el farmacéutico debe conocer para el manejo de posibles interacciones en un paciente trasplantado (resumidos en la **Tabla 7**).

- > Los **inhibidores de la calcineurina** pueden sufrir diversas interacciones de tipo farmacocinético y farmacodinámico. Puesto que se metabolizan mayoritariamente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P-450 hepático y son sustratos del transportador glicoproteína-P, fármacos que inhiban o induzcan la actividad de tales proteínas, o incluso que sean sustratos de las mismas⁸, afectarán a los niveles y/o biodisponibilidad de ciclosporina y tacrolimus. Mientras que algunos inhibidores potentes y de acción rápida, como el voriconazol, requieren un ajuste preventivo de la dosis del inhibidor de la calcineurina, otros agentes menos potentes, como fluconazol a dosis bajas, pueden administrarse concomitantemente si se monitorizan estrechamente los niveles del anticalcineurínico.

Las interacciones farmacodinámicas pueden suponer un aumento de la nefrotoxicidad cuando se administran concomitantemente con otros fármacos nefrotóxicos como los antibióticos aminoglucósidos (estreptomina, amikacina, neomicina, etc.), la anfotericina B y los agentes antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno y relacionados). Los inhibidores de la calcineurina –en especial, ciclosporina– también pueden bloquear el metabolismo de otros agentes, como los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (estatinas), lo que aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiólisis cuando se usa con ciclosporina.

- > Los **inhibidores de mTOR** (sirolimus y everolimus) también se metabolizan por la vía del CYP3A4 y son sustratos de la gp-P, de manera que tienen un perfil de interacciones farmacológicas similares a tacrolimus y ciclosporina. Por tanto, se desaconseja la administración conjunta de estos fármacos con inhibidores potentes de CYP3A4 y de la gp-P, como antifúngicos triazólicos (ketoconazol, voriconazol, itraconazol), macrólidos (claritromicina), antirretrovirales inhibidores de la proteasa (ritonavir, atazanavir, indinavir, etc.), estatinas o amiodarona; de igual modo, no se recomienda su uso concomitante con inductores potentes de CYP3A4 y de la gp-P, como rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o hierba de San Juan (hipérico). Cabe destacar, además, que la ciclosporina inhibe el metabolismo de sirolimus, y que este último también puede asociarse a un mayor riesgo de nefrotoxicidad, debiendo evitarse su uso concomitante con otros fármacos nefrotóxicos.
- > Los **corticosteroides** se metabolizan por el sistema microsomal hepático, por lo que algunos de los fármacos indicados en la Tabla 7 también pueden modificar los niveles plasmáticos de prednisolona o metilprednisolona, en cuyo caso podría ser necesario un ajuste posológico. Asimismo, cuando se coadministran con alcohol o fármacos antiinflamatorios aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal; con algunos diuréticos se reducen anormalmente los niveles de potasio, creciendo el riesgo de arritmias si además se emplea digoxina; con antidiabéticos orales e insulina se puede reducir su efecto hipoglucemiante; y al usarse a la vez que anticonceptivos orales puede potenciarse el efecto farmacológico de los corticoides.

⁸ Los fármacos que sean inhibidores de las isoenzimas CYP3A4 reducen el metabolismo y generan aumentos de los niveles plasmáticos de los fármacos inmunosupresores, de manera que incrementan el riesgo de padecer reacciones adversas derivadas de los mismos. Por el contrario, los inductores de esas isoenzimas van a conducir a un mayor metabolismo de los inmunosupresores, reduciendo sus niveles plasmáticos con riesgo de pérdida de eficacia terapéutica y de rechazo del injerto. Además, otros fármacos que también sean sustratos metabólicos mayoritarios de las mismas isoenzimas hepáticas pueden competir con los inmunosupresores y podrían desplazarlos, aumentando sus niveles plasmáticos normales en hasta un 20%.



- > Las interacciones más relevantes que afectan al **ácido micofenólico** (AMF) se relacionan con cambios en la absorción gastrointestinal. Por el riesgo de una menor absorción y menores niveles plasmáticos, los derivados del AMF no se deben administrar junto con antiácidos derivados de aluminio o de magnesio (se desaconseja su uso continuado, pudiendo usarse ocasionalmente) o resinas de intercambio iónico, como colestiramina (que interfiere en su ciclo enterohepático); se suele recomendar evitar su administración por periodos de ≥ 2 h antes y de ≥ 1 h después de la administración de derivados de AMF. De forma similar, los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y derivados) reducen la concentración de micofenolato de mofetilo, mientras que aciclovir o valganciclovir la incrementan.
- > La **azatioprina**, aunque ya no se utiliza, se metaboliza por el citocromo P-450, pero puede sufrir una interacción importante con alopurinol y derivados, los cuales pueden inhibir la enzima responsable de su metabolismo (xantina oxidasa), con riesgo de incremento de sus niveles plasmáticos y una mielosupresión excesiva. Para evitar tal efecto, se ha descrito la necesidad de reducir las dosis de azatioprina hasta en un 75 % o de sustituir este fármaco por derivados de AMF. Además, azatioprina puede inhibir el efecto anticoagulante de la warfarina y aumentar el riesgo de anemia si se usa conjuntamente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril y derivados).
- > Para los anticuerpos monoclonales usados en TOS, como **basiliximab** o **rituximab**, no se ha descrito hasta la fecha ninguna interacción farmacológica clínicamente relevante. En cambio, para la **inmunoglobulina antitimocítica** sí se advierte que no se administre junto a sangre ni hemoderivados.
- > El uso en combinación de más de un inmunosupresor supone un mayor riesgo de potenciación de sus efectos adversos, siendo los más preocupantes la nefrotoxicidad, los trastornos metabólicos, los gastrointestinales y los del SNC. A este respecto, hay que tener presente que el AMF aumenta la exposición a tacrolimus, la ciclosporina interfiere en el ciclo enterohepático del AMF, la prednisona interfiere en la exposición a tacrolimus, y los inhibidores de mTOR también reducen los niveles plasmáticos de tacrolimus.

Sea como fuere, por la complejidad de estas informaciones y los posibles cambios motivados por la nueva evidencia científica, el farmacéutico puede recurrir a **bases de datos especializadas** para valorar y comprender más en profundidad el riesgo de interacciones. La base de datos de medicamentos y productos sanitarios del Consejo General de Colegios Farmacéuticos, **BOT PLUS**, es una de las mejores opciones para obtener información detallada y actualizada sobre interacciones farmacológicas.

Tabla 7. Potenciales interacciones de los inhibidores de la calcineurina e inhibidores de mTOR

Inhibidores enzimáticos del citocromo P-450 (CYP3A4) – Riesgo de aumento de niveles plasmáticos					
Antibióticos	Antifúngicos	Inhibidores de la proteasa	Bloqueantes de canales de Ca ²⁺	ISRS	Otros
Eritromicina Claritromicina Norfloxacin Metronidazol	Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Voriconazol Posaconazol Isavuconazol	Ritonavir Saquinavir Indinavir Nelfinavir	Diltiazem Verapamilo Nicardipino	Fluoxetina Paroxetina Sertralina	Amiodarona Cannabinoides Cimetidina Ciprofloxacino Fluvoxamina Ácido valproico Zumo de pomelo
Inductores enzimáticos de CYP3A4 – Riesgo de disminución de niveles plasmáticos					
Fármacos antiepilépticos		Fármacos antituberculosos		Otros	
Carbamazepina Fenitoína Etosuximida Fenobarbital		Rifampicina Isoniazida		Dexametasona Griseofulvina Hipérico Orlistat	
Sustratos metabólicos de CYP3A4 – Riesgo de aumento de niveles plasmáticos					
Amiodarona, estatinas, dapsona, amlodipino y felodipino, clonazepam, sertralina, venlafaxina, warfarina, benzodiacepinas, omeprazol					
Riesgo incrementado de toxicidad renal					
Aminoglucósidos, anfotericina B, aciclovir, ciprofloxacino, trimetoprim/sulfametoxazol, vancomicina, AINE, inhibidores de la COX-2 (etoricoxib y relacionados), iECAS (captopril y relacionados), diuréticos del asa (furosemda)					

CONCILIACIÓN DE LA MEDICACIÓN

Finalmente, merece una mención otro servicio asistencial que cobra especial relevancia en los pacientes TOS: la **conciliación de la medicación**, tanto a la entrada al hospital (objeto del farmacéutico hospitalario) como a la salida del mismo (realizada por el farmacéutico hospitalario y el comunitario). Este SPFA es aquel en el que el farmacéutico realiza una comparación sistemática y protocolizada de la lista de medicamentos utilizados por el paciente, antes y después de una transición entre niveles asistenciales, con el fin de identificar, clasificar, evaluar y resolver posibles discrepancias en coordinación, si procede, con otros profesionales sanitarios implicados. En resumen, sus objetivos serían: detectar discrepancias en la medicación, identificar, tipificar y aclarar esas discrepancias detectadas, optimizar los recursos sanitarios disponibles y la calidad de vida de los pacientes, mejorar la colaboración entre niveles asistenciales en beneficio del paciente y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Según el *Institute for Safe Medication Practices*, en las transiciones asistenciales ocurren el 50 % de todos los errores de medicación. Si bien todas las transiciones asistenciales en las que hay un cambio de profesional sanitario responsable presentan riesgo para la seguridad del paciente, los errores en el momento del alta hospitalaria son los que comportan un mayor riesgo potencial, de ahí la necesidad de realizar esta *conciliación* de forma continuista por parte de los farmacéuticos. Es el método más eficaz para obtener una lista de medicación completa y actualizada con todos los tratamientos que el paciente debe seguir, que asegura que no ha habido omisión de alguno de ellos tras la transición asistencial o que se hayan intercambiado dosis o pautas, por ejemplo.



7.

BIBLIOGRAFÍA



7. Bibliografía

- **Aldaz N.** Optimización farmacoterapéutica de los inhibidores de m-TOR. En: *Monitorización y variabilidad asociada a los niveles de inmunosupresores*. Módulo 2 – Lección 4. Ed. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2019.
- **Anderson CC, Bretscher P, Corthay A, Dembic Z, Havele C, Nagy ZA et al.** Immunological Tolerance. Part I of a Report of a Workshop on Foundational Concepts of Immune Regulation. *Scand J Immunol.* 2017; 85(2): 84-94. DOI: 10.1111/sji.12500.
- **Armiñanzas C.** Tratamiento y profilaxis de las infecciones más frecuentes en los diferentes trasplantes de órgano sólido. En: *Bases para el farmacéutico hospitalario en el trasplante de órgano sólido*. Módulo 4 – Lección 8. Ed. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2019.
- **Asavakarn S, Sirivatanauskorn Y, Promraj R, Ruenrom A, Limsrichamrern S, Kositamongkol P et al.** Systematic Pharmaceutical Educational Approach to Enhance Drug Adherence in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2016; 48(4): 1202-7. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.12.100.
- **Ayala García MA, Ramírez Barba EJ, Hernández Centeno JR.** Inmunología de los trasplantes. En *Tratado de Cirugía General*. 2ª Edición. 2008; 1281-91.
- **Barbarroja Escudero J, Álvarez-Mon Soto M.** Trasplante de órganos sólidos. Mecanismos de rechazo y tratamiento inmunosupresor del trasplante. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Edita: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid: BGA Asesores; 2011. p. 321-36.
- **Benazzo A, Schwarz S, Muckenhuber M, Schweiger T, Muraközy G, Moser B et al.** Alemtuzumab induction combined with reduced maintenance immunosuppression is associated with improved outcomes after lung transplantation: A single centre experience. *PLoS One.* 2019; 14(1): e0210443. DOI: 10.1371/journal.pone.0210443.
- **Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D.** Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006; 355(19): 1967-77.
- **Burnet FM, Fenner F.** The Production of Antibodies. New York: McMillan and Co., 1949.
- **Castedal M, Skoglund C, Axelson C, Bennet W.** Steroid-free immunosuppression with low-dose tacrolimus is safe and significantly reduces the incidence of new-onset diabetes mellitus following liver transplantation. *Scand J Gastroenterol.* 2018; 53(6): 741-47. DOI: 10.1080/00365521.2018.1463390.
- **Chapman JR, Webster AC, Wong G.** Cancer in the transplant recipient. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3(7): pii: a015677. DOI: 10.1101/cshperspect.a015677.
- **Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS.** Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2017; 7(4): 358-66. DOI: 10.1016/j.jceh.2017.10.003.
- **Choudhary NS, Saigal S, Shukla R, Kotecha H, Saraf N, Soin AS.** Current status of immunosuppression in liver transplantation. *J Clin Exp Hepatol.* 2013; 3: 150-58.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF).** Punto farmacológico nº 132 – Trasplante de órganos sólidos. 2019. Disponible en: <https://www.farmaceticos.com/wp-content/uploads/2020/02/Informe-Trasplante-Organos-Solidos-PF132.pdf>.
- **Danziger-Isakov L, Kumar D; AST ID Community of Practice.** Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant.* 2019; 33(9): e13563. DOI: 10.1111/ctr.13563. Erratum in: *Clin Transplant.* 2020; 34(3): e13806.
- **Duncan S, Annunziato RA, Dunphy C, LaPointe Rudow D, Shneider BL, Shemesh E.** A systematic review of immunosuppressant adherence interventions in transplant recipients: Decoding the streetlight effect. *Pediatr Transplant.* 2018; 22(1). DOI: 10.1111/ptr.13086
- **El-Husseini A, Aghil A, Ramirez J et al.** Outcome of kidney transplant in primary, repeat, and kidney-after-nonrenal solid-organ transplantation: 15-year analysis of recent UNOS database. *Clin Transplant.* 2017; 31(11). DOI: <https://doi.org/10.1111/ctr.13108>.
- **Erdogan I, Varan B, Sezgin A, Pirat A, Zeyneloglu P.** Rituximab Therapy for Rejection in Pediatric Heart Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2018; 16(2): 199-203. DOI: 10.6002/ect.2015.0370.
- **Fairfield C, Penninga L, Powell J, Harrison EM, Wigmore SJ.** Glucocorticosteroid-free versus glucocorticosteroid-containing immunosuppression for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 4: CD007606. DOI: 10.1002/14651858.CD007606.pub4.
- **García X.** Farmacogenética en el trasplante de órgano sólido. En: *Monitorización y variabilidad asociada a los niveles de inmunosupresores*. Módulo 2 – Lección 5. Ed. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2019.
- **Gibbons Johnson RM, Dong H.** Functional Expression of Programmed Death-Ligand 1 (B7-H1) by Immune Cells and Tumor Cells. *Front Immunol.* 2017; 8: 961. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00961.
- **Gogna S, John S.** Cancer, Posttransplantation. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2018; disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537256/>.
- **Grenda R, Durlik M.** Eculizumab in Renal Transplantation: A 2017 Update. *Ann Transplant.* 2017; 22: 550-54.
- **Guenette A, Husain S.** Infectious Complications Following Solid Organ Transplantation. *Crit Care Clin.* 2019; 35(1): 151-68. DOI: 10.1016/j.ccc.2018.08.004.



- **Hamilton DNH, Reid WA.** Yu Yu Voronoy and the first human kidney allograft. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159: 289-94.
- **Harirchian MH, Ghaffarpour M, Tabaeizadeh M, Siroos B.** Immunosuppressive drugs, an emerging cause of posterior reversible encephalopathy syndrome: case series. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015; 24: 191-5.
- **Harrison JJ, Wang J, Cervenko J, Jackson L, Munyal D, Hamandi B et al.** Pilot study of a pharmaceutical care intervention in an outpatient lung transplant clinic. *Clin Transplant.* 2012; 26(2): E149-57. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2012.01623.x.
- **Holt CD.** Overview of Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation. *Anesthesiol Clin.* 2017; 35(3): 365-80. DOI: 10.1016/j.anclin.2017.04.001.
- **Ibáñez S.** Bases del tratamiento inmunosupresor en los diferentes SOT Parte II. En: *Bases del tratamiento inmunosupresor en los diferentes trasplantes de órgano sólido (cardíaco, pulmonar, hepático y renal)*. Módulo 1 – Lección 2. Ed. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2019.
- **Jamieson NJ, Hanson CS, Josephson MA, Gordon EJ, Craig JC, Halleck F et al.** Motivations, Challenges, and Attitudes to Self-management in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review of Qualitative Studies. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67(3): 461-78. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.07.030.
- **Jasiak NM, Park JM.** Immunosuppression in Solid-Organ Transplantation: Essentials and Practical Tips. *Crit Care Nurs Q.* 2016; 39(3): 227-40. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000117.
- **Jing L, Chen W, Guo L, Zhao L, Liang C, Chen J, Wang C.** Acute kidney injury after lung transplantation: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2021; 9(8): 717. DOI: 10.21037/atm-20-7644.
- **Joost R, Dörje F, Schwitulla J, Eckardt KU, Hugo C.** Intensified pharmaceutical care is improving immunosuppressive medication adherence in kidney transplant recipients during the first post-transplant year: a quasi-experimental study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(8): 1597-607. DOI: 10.1093/ndt/gfu207.
- **Kumar R, Ison MG.** Opportunistic Infections in Transplant Patients. *Infect Dis Clin North Am.* 2019; 33(4): 1143-57. DOI: 10.1016/j.idc.2019.05.008.
- **Kumbala D, Zhang R.** Essential concept of transplant immunology for clinical practice. *World J Transplant.* 2013; 3(4): 113-8. DOI: 10.5500/wjt.v3.i4.113.
- **Lima LF, Martins BC, Oliveira FR, Cavalcante RM, Magalhães VP, Firmino PY et al.** Pharmaceutical orientation at hospital discharge of transplant patients: strategy for patient safety. *Einstein (Sao Paulo).* 2016; 14(3): 359-65. DOI: 10.1590/S1679-45082016AO3481.
- **Lonze BE, Warren DS, Stewart ZA et al.** Kidney transplantation in previous heart or lung recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9(3): 578-85.
- **López V, Hernández Marrero D, González-Molina M.** Resultados globales del trasplante renal. *Nefrología al día - Sociedad Española de Nefrología.* 2021. Disponible en: <https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-resultados-globales-del-trasplante-renal-58>.
- **Mathis AS, Eqlöff G, Ghin HL.** Calcineurin inhibitor sparing strategies in renal transplantation. *World J Transplant.* 2014; 24: 57-80.
- **Martín P, Errasti P.** Trasplante renal. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2006; 29(Supl 2): 79-91.
- **McKeage K, McCormack PL.** Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *BioDrugs* 2010; 24:55-76.
- **Mejia C, Yadav A.** Kidney Disease After Nonkidney Solid Organ Transplant. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2021; 28(6): 577-586
- **Midtvedt K, Hartmann A, Foss A, Fauchald P, Nordal KP, Rootwelt K et al.** Sustained improvement of renal graft function for two years in hypertensive renal transplant recipients treated with nifedipine as compared to lisinopril. *Transplantation.* 2001; 72(11): 1787-92. DOI: 10.1097/00007890-200112150-00013.
- **Mohty M, Bacigalupo A, Saliba F, Zuckermann A, Morelon E, Lebranchu Y.** New directions for rabbit antithymocyte globulin (Thymoglobulin®) in solid organ transplants, stem cell transplants and autoimmunity. *Drugs.* 2014; 74(14): 1605-34. DOI: 10.1007/s40265-014-0277-6.
- **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.
- **Negri AL.** Osteoporosis en pacientes con trasplante cardíaco: Características clínicas, prevención y tratamiento. *Reemo* 2002;11(6):197-2002
- **Ojo AO, Held PJ, Port FK et al.** Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003; 349(10): 931-40.
- **Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN).** Bylaws. 2022. Disponible en: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/lgbmahi/optn_bylaws.pdf (consultado a 15 de febrero de 2023).
- **Ösmüller C, Messner F, Margreiter C, Öllinger R, Maglione M, Oberhuber R et al.** Good Results with Individually Adapted Long-Term Immunosuppression Following Alemtuzumab Versus ATG Induction Therapy in Combined Kidney-Pancreas Transplantation: A Single-Center Report. *Ann Transplant.* 2019; 24: 52-56. DOI: 10.12659/AOT.911712.
- **Passos GA, Speck-Hernandez CA, Assis AF, Mendes-da-Cruz DA.** Update on Aire and thymic negative selection. *Immunology.* 2018; 153(1): 10-20. DOI: 10.1111/imm.12831.

- **Pérez-Sáez MJ, Canal C, Cofan F, Errasti P, Jimeno L, López-Oliva M et al.** Epidemiología del cáncer en el trasplante renal: incidencia, prevalencia y factores de riesgo. *Nefrología Sup Ext.* 2018; 9(1): 24-36.
- **Requiao-Moura LR, de Sandes-Freitas TV, Marcelo-Gomes G, Rangel EB.** Bortezomib in Kidney Transplant: Current Use and Perspectives. *Curr Drug Metab.* 2017; 18 (12): 1136-46. DOI: 10.2174/1389200218666171121100716.
- **Ronchetti S, Ricci E, Petrillo MG, Cari L, Migliorati G, Nocentini G et al.** Glucocorticoid-induced tumour necrosis factor receptor-related protein: a key marker of functional regulatory T cells. *J Immunol Res.* 2015; 2015: 171520. DOI:10.1155/2015/171520.
- **Sanabrias R.** Comorbilidades más importantes tras el trasplante de órgano sólido y su manejo. En: *Bases para el farmacéutico hospitalario en el trasplante de órgano sólido. Comorbilidades, estilo de vida y adherencia.* Módulo 3 – Lección 6. Ed. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2019.
- **Shrestha BM.** Two Decades of Tacrolimus in Renal Transplant: Basic Science and Clinical Evidences. *Exp Clin Transplant.* 2017; 15(1): 1-9. DOI: 10.6002/ect.2016.0157.
- **Shullo MA, Lee Page RI, Ensor C, Gellatly R, Cochrane A, Horn E, Ging P et al.** Thoracic Transplant Pharmacy Professionals Core Competency Curriculum (ISHLT Pharmacy and Pharmacology CCC). 2015. Disponible en: https://ishlt.org/ishlt/media/ISHLT/Content Documents/ISHLT_Pharm_Competencies_final1.pdf.
- **Solé N.** Bases del tratamiento inmunosupresor en los diferentes SOT Parte I. En: *Bases del tratamiento inmunosupresor en los diferentes trasplantes de órgano sólido (cardíaco, pulmonar, hepático y renal).* Módulo 1 – Lección 1. Ed. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2019.
- **Sood P, Hariharan S.** Anti-CD20 Blocker Rituximab in Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2018; 102(1): 44-58. DOI: 10.1097/TP.0000000000001849.
- **Stolp J, Zaitzu M, Wood KJ.** Immune Tolerance and Rejection in Organ Transplantation. *Methods Mol Biol.* 2019; 1899: 159-80. DOI: 10.1007/978-1-4939-8938-6_12.
- **Valdivieso López A.** Sección de Trasplante de Órganos. Guía de Trasplante de Órganos Abdominales. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Arán Ediciones, 2016. ISBN: 978-84-16585-24-3. Disponible en: <https://www.aecirujanos.es/files/documentacion/documentos/guia-trasplante-de-organos-abdominales.pdf>.
- **Van der Zwan M, Baan CC, van Gelder T, Hesselink DA.** Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alemtuzumab and Its Use in Kidney Transplantation. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57(2): 191-207. DOI: 10.1007/s40262-017-0573-x.
- **Van Gelder T, Hesselink DA.** Mycophenolate revisited. *Transpl Int.* 2015; 28(5): 508-15. DOI: 10.1111/tri.12554.
- **Van Sandwijk MS, Bemelman FJ, Ten Berge IJ.** Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation. *Neth J Med.* 2013; 71(6): 281-9.
- **Ventura-Aguilar P, Campistol JM, Diekmann F.** Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation. *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15(3): 303-19. DOI: 10.1517/14740338.2016.1132698.
- **Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaithe L et al.** Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2016; 374(4): 333-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1506027.
- **Warden BA, Duell PB.** Management of dyslipidemia in adult solid organ transplant recipients. *J Clin Lipidol.* 2019; 13(2): 231-45. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.01.011.
- **Webster AC, Ruster LP, McGee R, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS et al.** Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 20: CD003897. DOI: 10.1002/14651858.CD003897.
- **Xu XF, Feng YT, Tian YF, Wang HY.** Pharmaceutical Care in Kidney Transplant Recipients: Behavioral and Physiologic Outcomes at 12 Months. *Transplant Proc.* 2018; 50(8): 2451-56. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.04.049.
- **Zhu Y, Zhou Y, Zhang L, Zhang J, Lin J.** Efficacy of interventions for adherence to the immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients: a meta-analysis and systematic review. *J Investig Med.* 2017; 65(7):1049-56. DOI: 10.1136/jim-2016-000265.

Anexo 1

ANEXO 1

Tablas resumen de los medicamentos inmunosupresores más usados en TOS

PROPIEDADES, RECOMENDACIONES DE ADMINISTRACIÓN Y EFECTOS ADVERSOS DE LOS FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES EN TOS

(versión actualizada en febrero de 2023)

INMUNOSUPRESOR	RECOMENDACIONES USO	EFECTOS ADVERSOS
CORTICOIDES Propiedades: inhibición de la quimiotaxis y actividad de las células del sistema inmunológico, así como la liberación y efecto de mediadores de la inflamación y reacciones inmunes.	- Administrar una dosis matutina suprime menos el eje hipotalámico-hipofisario que dosis divididas. - Administrar formas orales con alimentos para reducir la irritación gástrica (dispepsia). - No suspender de forma brusca sin desescalado de dosis.	Metabolismo: hiperglucemia, alteraciones electrolíticas, dislipidemia, etc. Sistema endocrino: síndrome de Cushing, cara de luna llena, incremento apetito y aumento de peso, etc. Dermatológicos: acné, retrasos en la cicatrización de heridas, hirsutismo, etc. Sistema musculoesquelético: osteoporosis, miopatía, etc. Trastornos oculares: glaucoma, cataratas, visión borrosa, etc. Sistema nervioso central: depresión, irritabilidad, euforia, psicosis, etc. Sistema digestivo: úlceras gástricas y duodenales, hemorragias, etc. Sistema cardiovascular: hipertensión arterial, aterosclerosis, etc.
Tacrolimus Propiedades: inhibidor de la calcineurina. Inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo del injerto. También inhibe la proliferación de los linfocitos B dependiente de los linfocitos T cooperadores, la formación de linfocinas y la expresión del receptor de la IL-2. Formulaciones: no intercambiables. Liberación inmediata, retardada o sostenida.	- Alta variabilidad farmacocinética intra e interindividual. Emplear el CV para monitorizar la variabilidad de niveles y adherencia. - Administrar de forma consistente. Preferentemente ayunas para asegurar óptima absorción (1 hora antes o 2 horas después de la comida). Si intolerancias gastrointestinales, tomar con alimentos. - En formas farmacéuticas de administración inmediata, administrar dosis más alta por la noche para evitar variabilidad diurna.	Neurotoxicidad*: temblor, insomnio, irritabilidad, pérdida de memoria, etc. Nefrotoxicidad Hipertensión (menor a ciclosporina) Hiperglucemia* Hiperpotasemia Hipomagnesemia Dislipemia *En mayor % que con ciclosporina



	■ Conversión de vía oral (liberación inmediata) a iv: administrar 1/5 de la dosis oral diaria. Dependerá de la edad (pediátrico/adulto) y del tipo de trasplante. Administración en perfusión continua. No usar sistemas con PVC. ■ Conversión entre medicamentos: 0,5 mg/12 h Prograf® = 1 mg/24 h Advagraf® = 0,7 mg/24 h Envarsus® (realizar monitorización farmacocinética tras cambio de forma farmacéutica)	
CICLOSPORINA Propiedades: inhibidor de la calcineurina. Ver tacrolimus.	■ Alta variabilidad farmacocinética intra e interindividual. ■ Seguir un horario fijo de administración. Preferentemente ayunas. Si intolerancia GI tomar con alimento. ■ Solución oral (oleosa): Utilizar vaso de vidrio, evitar contacto jeringa con diluyente. Limpiar sólo exterior de la jeringa con paño seco. ■ Conversión EV: 1/3 VO (o 1/2 dependiendo de la fuente)	Nefrotoxicidad Hipertensión Hirsutismo Hiperplasia gingival Hipomagnesemia Hepatotoxicidad Hiperglucemia, Diabetes Mellitus Temblor (menor que con Tacrolimus) Arritmias Dislipemia* Anafilaxia. Asociada a formulación EV, precaución administración.
ACIDO MICOFENÓLICO Propiedades: inhibe la proliferación de linfocitos T y B por inhibición de la síntesis del nucleótido guanosina. Formulaciones: Micofenolato de mofetilo (MMF) Micofenolato sódico (MS)	■ MMF: hidrólisis rápida al metabolito activo; MS: recubierta entérica permite la liberación retardada en ID, no abrir la cápsula. ■ Administrar con o sin comidas de forma consistente. ■ Conversión entre fármacos: 500 mg MMF = 360 mg MS ■ Dosis EV = VO (MMF)	Mielosupresión (leucopenia) y anemia^ Diarrea, náuseas y dolor abdominal^ Dolor generalizado, astenia Elevación de enzimas hepáticas Teratogénico Asociado a un mayor riesgo de infección por CMV ^Dosis limitante. Reducción de dosis o discontinuación temporal. Menor con MS

INMUNOSUPRESOR	RECOMENDACIONES USO	EFFECTOS ADVERSOS
AZATIOPRINA Propiedades: análogo de la purina que se incorpora en el ADN e interfiere en la síntesis y el metabolismo del ARN. Profármaco de la mercaptopurina.	- Antes del inicio: medir actividad enzima TPMT. - Administrar después de las comidas. Si intolerancia GI dividir en varias dosis diarias. - Dosis EV = VO	Diarrea, náuseas y vómitos Hepatotoxicidad Mielosupresión[^] [^]Dosis limitante. Reducción de dosis o discontinuación temporal. En pacientes con déficit de TPMT, se produce un incremento del riesgo de mielosupresión.
SIROLIMUS Propiedades: Antiproliferativo y antifibrótico. Inhibe la activación de la mTOR, una quinasa crítica para la progresión del ciclo celular. El resultado neto es la inhibición de la activación de los linfocitos.	- Alta variabilidad intra e interindividual. - Administrar con o sin comidas de forma consistente. - Administrar 4h tras ciclosporina. Se puede tomar junto a tacrolimus. - Incrementa toxicidad (neuro y nefro) de anticalcineurínicos.	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hiperglucemia Retraso en la cicatrización de heridas Dolor abdominal, pirexia, diarrea, estreñimiento Hipertensión Hipopotasemia, hipofosfatemia Acumulación de fluidos: edema periférico, linfodema, edema de pulmón, etc. Trombocitopenia, leucopenia y anemia Nefrotoxicidad: proteinuria Hepatotoxicidad
EVEROLIMUS Propiedades: antiproliferativo y antifibrótico. Ver sirolimus.	- Administrar con o sin comidas de forma consistente. - Administrar a la vez que tacrolimus o ciclosporina.	Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia Hiperglucemia Retraso en la cicatrización de heridas Edema periférico, angioedema Nefrotoxicidad: proteinuria SNC: cefalea, insomnio Pneumonitis intersticial (suspensión de everolimus)
BASILIXIMAB Propiedades: Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano (IgG1k) que actúa contra la cadena-alfa del receptor de la IL-2 (antígeno CD25), el cual se expresa sobre la superficie de los linfocitos-T.	- Administración IV (reconstituir vial de 20 mg con 5 mL de a.p.i. y adm en bolus o en perfusión de 30 min tras diluir en 50-100 mL de SF 0,9%/SG5%) los días 0 y 4 postrasplante (o según protocolo de cada centro). En Pediatría ajustar dosis a 10 mg. - Indicación en Tx Renal, pero se emplea en otros Tx como medicamento off-label.	Náuseas, vómitos Hipertensión Reacciones de hipersensibilidad Infecciones: urinarias, tracto respiratorio superior Neoplasias



TIMOGLOBULINA Propiedades: Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos que depleciona los linfocitos T de forma selectiva	- Administración IV: Reconstituir el polvo con 5ml de API. Administrar lentamente POR VÍA CENTRAL durante al menos 4 horas, utilizando un filtro de 0,22 µm tras diluir cada vial con 50 ml de SSF o SG5%. - Premedicar con antihistamínico, corticoides y antipirético. - Ajustes de dosis en trombocitopenia y leucopenia. - Indicación: Prevención y tratamiento de episodios de rechazo en Tx renal, aunque también se emplea en otros Tx como medicamento off-label	Fiebre y escalofríos Infecciones Reacciones anafilácticas Artralgias y mialgias Linfopenia, neutropenia y trombocitopenia Neoplasias y linfomas. Diarrea, náuseas y vómitos
--	---	---

Siglas: CV: Coeficiente de Variabilidad; GI: gastrointestinal; EV: vía endovenosa; VO: vía oral; ID: intestino delgado; TPMT: tiopurina S-metiltransferasa.

PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS DE LOS INMUNOSUPRESORES

(tomada de Martín *et al.*, 2006)

Fármaco	HTA	Dislipemia	DM	Nefro-toxicidad	Dispepsia	Neuro-toxicidad	Mielo-toxicidad	Hipertrofia	Hirsutismo Hipertrichosis
Ciclosporina	+++	++	+	+++	+	++	-	+++	+++
Tacrólimus	++	+	++	++	+	+++	-	+	+
Sirólimus o Everólimus	-	+++	+	-	+	-	++	-	-
MMF / EC-MPA	-	-	-	-	+++	-	++	-	-
Corticoides	++	++	+++	-	++	-	-	-	++

MMF = Micofenolato Mofetil (Cellcept).
 EC-MPA = Micofenolato sódico (Myfortic).
 HTA = Hipertensión arterial.
 DM = Diabetes mellitus.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS/FARMACODINÁMICAS E INTERACCIONES DE LOS FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES EN TOS

INMUNOSUPRESOR	CARACTERÍSTICAS PK/PD	INTERACCIONES
CORTICOIDES	Sustrato del CYP3A4 T _{1/2} 3-5h	Alcohol, fármacos antiinflamatorios (incrementan riesgo de úlceras) Diuréticos (reducen niveles potasio) Digoxina (potencian hipopotasemia y riesgo de arritmias) Reduce efecto de los antidiabéticos e insulina Incrementa el efecto corticosteroide de los anticonceptivos orales
TACROLIMUS	Parámetro PK/PD C _{Valle} (y AUC) Sustrato del CYP3A4/5/7 y gp-P V _d = 71-158 l Absorción F= 0,25-0,4*; T _{max} 0,5-6 h* Aclaramiento= 24-29 l/h T _{1/2} = 4-41 h; EE= 3-5 días Excreción 95% bilis y 1% orina *en función de la forma farmacéutica	Fármacos nefrotóxicos (potencian insuficiencia renal) Diuréticos ahorradores de potasio (agravan hiperpotasemia) Inductores del CYP3A4/5 (p.e. rifampicina, ITINN, corticoides, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, hipérico, etc.) Inhibidores del CYP3A4/5 (p.e. azoles, macrólidos, inhibidores de la proteasa, antagonistas calcio, zumo de pomelo, etc.) Antiácidos p.e. MGOH, Mg oral, aluminio (interfieren absorción, separar 2-4h)
CICLOSPORINA	Parámetro PK/PD Valle (y C _{2h}) Sustrato CYP3A4 y gp-P Inhibidor de CYP3A4, gp-P, PTAO Absorción errática e incompleta V _d = 4-6 l/kg	Fármacos nefrotóxicos (disfunción renal) Inductores/Inhibidores del CYP3A4/5 (ver tacrolimus)
ÁCIDO MICOFENÓLICO	Absorción MMF T _{max} = 1h, MS (recubierta entérica) T _{max} = 2,5 h T _{1/2} = 8-18 h Sustrato CYP3A4 (CYP3A5 y CYP2C8) Glucuronidación (UGT1A8 y UGT1A9) Ciclo enterohepático Excreción biliar	Antiácidos p.e. MGOH, Mg oral, aluminio (interfieren absorción, separar 2-4h) Colestiramina (interfiere en el ciclo enterohepático reduciendo exposición a micofenólico) Inhibidor de la bomba de protones (reducen concentración de MMF, no significativo para MS) Aciclovir, ganciclovir (se aumenta concentraciones de ambos fármacos: MMF y antivírico. Agravan disfunción renal y potencian mielosupresión. Sobre todo información con MMF) Probenecid (interfiere en eliminación tubular renal de micofenólico)
AZATIOPRINA	Metabolismo hepático, profármaco Absorción muy buena; T _{max} = 1-2 h T _{1/2} = 0,7-3 h Excreción urinaria mayoritaria	Inhibidores xantina oxidasa (incrementan concentraciones de azatioprina): evitar asociación con alopurinol o reducir dosis de azatioprina 70%; evitar combinación con febuxostat. Reduce efecto anticoagulante de antagonistas vit.K (información disponible con warfarina). Potencia riesgo de mielosupresión de IECAs (dosis elevadas de azatioprina o IECA)
SIROLIMUS	Parámetro PK/PD C _{Valle} Sustrato de CYP3A4 (CYP3A5 y CYP2C8) y gp-P T _{1/2} = 60 h (monitorizar tras 6-7 días desde un cambio de dosis) V _d = 6-17 l/kg Absorción F= 0,14; T _{max} = 0,7-3 h Excreción biliar 90% orina 2,2%	Inductores/Inhibidores del CYP3A4/5 (ver tacrolimus) Ciclosporina: • Sirolimus potencia la toxicidad de ciclosporina. • Ciclosporina incrementa la concentración de sirolimus. Considerar reducir dosis de ciclosporina de 1/3 a 2/3. Administrar sirolimus tras 4 horas de la administración de ciclosporina. Monitorizar EA de ambos fármacos.
EVEROLIMUS	Parámetro PK/PD C _{Valle} Sustrato del CYP3A4 y gp-P Inhibidor gp-P T _{1/2} = 30h V _d = 110 l/kg Absorción F= 0,2; T _{max} = 0,5 h (1,5-2 h si CsA) Excreción biliar 80% orina 5%	Inductores/Inhibidores del CYP3A4/5 (ver tacrolimus) Ciclosporina incrementa la concentración de everolimus.

Siglas: OR: oral; IV: intravenoso; GI: gastrointestinales; CYP3A4: citocromo P 450 3A4; gp-G: glicoproteína G; PTAO: proteínas transportadoras de aniones orgánicos; MMF: Micofenolato de mofetilo; MS: Micofenolato sódico; CsA: ciclosporina; V_d: volumen de distribución; T_{1/2}: tiempo de semivida; T_{max}: tiempo máximo de absorción; F: constante de absorción; C_{Valle}: concentración mínima; PK/PD: farmacocinética y farmacodinámica.

Anexo 2

ANEXO 2

CUESTIONARIOS DE EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA

Los principales cuestionarios para la detección de falta de adherencia son:

- > Test de Morisky-Green.
- > Cuestionario simplificado de adherencia a la medicación SMAQ (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*).
- > Test de cumplimiento autocomunicado o test de Haynes-Sackett.
- > Test de Batalla (test de conocimiento del paciente sobre la enfermedad).
- > Test de Prochaska-Diclemente.
- > Test de Hermes.
- > Test de Herrera Carranza.
- > *Brief Medication Questionnaire* (BMQ) (breve cuestionario de la medicación).
- > Escala simplificada para detectar problemas de cumplimiento (ESPA) con el tratamiento antirretroviral.
- > Escala informativa de cumplimiento de la medicación o *The Medication Adherence Report Scale* (MARS).

El **cuestionario de Morisky-Green** es uno de los cuestionarios más conocidos y utilizados tanto en la práctica clínica como en investigación. Ha sido validado en una gran variedad de patologías crónicas. Consiste en 4 preguntas de respuesta dicotómica (sí o no) sobre sus actitudes ante la medicación de forma entremezclada durante la entrevista clínica. Además, presenta una concordancia elevada con los otros métodos indirectos, como el recuento de medicación o métodos electrónicos, lo que hace que actualmente su uso esté muy aceptado.

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?	Sí	No
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?	Sí	No
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?	Sí	No
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?	Sí	No

Se considera que el paciente es adherente al tratamiento si responde correctamente a las cuatro preguntas, es decir, No/Sí/No/No.



El **cuestionario SMAQ** (cuestionario simplificado de adherencia a la medicación – *Simplified Medication Adherence Questionnaire*) es un cuestionario validado en los pacientes trasplantados renales en España que incluye 6 preguntas con respuesta cerrada. Simplemente se solicitaría al paciente que contestase estas preguntas y, en función de sus respuestas, valorar el grado de adherencia a la medicación. Presenta buenas características psicométricas y una mayor sensibilidad para la detección de pacientes no adherentes.

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA DEL PACIENTE CON EL TRATAMIENTO (SMAQ)

El presente cuestionario se refiere al grado de cumplimiento que usted hace del tratamiento inmunosupresor que le ha prescrito el médico para su trasplante. Por favor, responda a todas las preguntas indicando la opción que crea conveniente en cada caso. Por favor, recuerde que sus respuestas son confidenciales y conteste de la forma más sincera posible. MUCHAS GRACIAS.

1. ¿Toma siempre la medicación a la hora indicada?

- ☐ Sí
- ☐ No

2. En caso de sentirse mal ¿ha dejado de tomar la medicación alguna vez?

- ☐ Sí
- ☐ No

3. En alguna ocasión ¿se ha olvidado de tomar la medicación?

- ☐ Sí
- ☐ No

4. Durante el fin de semana ¿se ha olvidado de alguna toma de la medicación?

- ☐ Sí
- ☐ No

5. En la ÚLTIMA SEMANA, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?

- ☐ Ninguna vez
- ☐ 1 a 2 veces
- ☐ 3 a 5 veces
- ☐ 6 a 10 veces
- ☐ Más de 10 veces

6. DESDE LA ÚLTIMA VISITA, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?

Días: _____

Se considera paciente no adherente cuando éste responde:

- pregunta 1: no
- pregunta 2: sí
- pregunta 3: sí
- pregunta 4: sí
- pregunta 5: C, D o E
- pregunta 6: más de 2 días.

El cuestionario es dicotómico, cualquier respuesta en el sentido de no adherente se considera no adherente.

La pregunta 5 se puede usar como semicuantitativa:

- A: 100-95% cumplimiento terapéutico
- B: 85-94% cumplimiento terapéutico
- C: 65-84% cumplimiento terapéutico
- D: 30-64% cumplimiento terapéutico
- E: < 30% cumplimiento terapéutico.

Este cuestionario considera paciente adherente a aquel que tiene un cumplimiento terapéutico igual o superior al 95%.

Anexo 3

ANEXO 3

CUESTIONARIO DE CONOCIMIENTO DEL PACIENTE SOBRE SU MEDICACIÓN (CPM)

Pilar García Delgado y sus colaboradores⁹ (2009) dieron la definición más exacta del CPM, definiéndolo como “el conjunto de información adquirida por el paciente sobre su medicamento, necesaria para un correcto uso de éste que incluye el objetivo terapéutico (indicación y efectividad), el proceso de uso (posología, pauta, forma de administración y duración del tratamiento), la seguridad (efectos adversos, precauciones, contraindicaciones e interacciones) y su conservación”. A partir de esa definición, diseñaron un cuestionario validado para medir el conocimiento del paciente sobre su medicación, estableciendo 4 niveles de conocimiento:

Criterios muy relevantes	Primer nivel de conocimiento (Criterios mínimos para un uso adecuado del fármaco)	Indicación, pauta-posología, forma de administración y duración del tratamiento
Criterios relevantes	Segundo nivel de conocimiento	Efectividad y del tratamiento y precauciones al tomarlo
Criterio importante	Tercer nivel de conocimiento	Condiciones de conservación
Criterios irrelevantes	Cuarto nivel de conocimiento	Contraindicación, interacciones y efectos secundarios

El cuestionario finalmente validado consta de 11 preguntas, las cuales recogen la información necesaria para evaluar de forma sensible, fiable y adecuada los datos que se recogen del paciente. La evaluación se realizará asignándole a cada respuesta una puntuación que varía entre -1 y 2 puntos según el grado de concordancia con la información de referencia (prescripción y bases de datos de información sobre medicamentos):

- -1 punto: información incorrecta. En caso de preguntas en blanco o cuando la respuesta dada por el paciente es incorrecta.
- 0 puntos: no conoce o desconoce. Se corresponde con la casilla NS (No sabe) que se encuentra en cada pregunta.
- +1 punto: información insuficiente. La respuesta no es completa y no asegura el correcto uso del fármaco.
- +2 puntos: conoce. La información dada por el paciente coincide con la información de referencia.

⁹ García Delgado P, Gastelurrutia Garralda MA, Baena Parejo MI, Fisac Lozano F, Martínez Martínez F. Validación de un cuestionario para medir el conocimiento de los pacientes sobre sus medicamentos. Atención Primaria. 2009; 41: 661-8.



De forma específica:

- > Para la indicación (pregunta 1), si la respuesta se refiere al órgano en el que actúa el medicamento, se evaluará como información insuficiente (+1 punto). Si la respuesta se refiere específicamente al síntoma/síndrome que trata se evaluará como información correcta (+2 puntos).
- > Para la posología y pauta (preguntas 2 y 3), el paciente ha de responder exactamente lo indicado por el médico –prescripción– para considerar la respuesta correcta.
- > Para la duración del tratamiento (pregunta 4) como vamos a tener tratamientos crónicos, las respuestas “lo tengo que usar de por vida” o “hasta que el médico lo cambie”, se evaluará como respuesta correcta (+2 puntos).
- > Para la forma de administración (pregunta 5), el paciente debe indicar cómo lo toma o utiliza y si se debe de tomar de alguna forma determinada o realizar alguna preparación antes.
- > Respecto a la conservación (pregunta 11), si el paciente identifica que el medicamento es de frío se da la puntuación máxima (+2 puntos). Para el resto de los medicamentos, se dará máxima puntuación cuando el paciente identifique las siguientes características: i) protegido de la luz; ii) protegido de la humedad; y iii) protegido de cambios bruscos de temperatura. Si la respuesta recoge alguna de estas características, pero no todas, se considerará información insuficiente.

Cuestionario de conocimiento de la medicación (CPM)

MEDICAMENTO	C.N.:	Principio activo:
	Forma farmacéutica:	
¿Cómo se llama el medicamento?		Conoce el nombre: SI ☐ NO ☐
¿Desde cuándo lo toma? (marca con X): días ☐ meses ☐ años ☐ ns ☐		
¿Cuántos medicamentos está tomando además de este? n.º ☐ ns ☐		
Leer textualmente cada pregunta y anotar literalmente lo que el paciente diga sin interrupciones ni juicios de valor Puntuar cada respuesta: (-1): respuesta incorrecta (-1): respuesta insuficiente, incompleta (0): no sabe, no contesta (+2): respuesta completa y adecuada		

Formular la pregunta con el verbo “tomar” para medicamentos orales, para otras administraciones “utilizar”

¿Para qué tiene que tomar/utilizar este medicamento?	PTS
¿Qué cantidad debe tomar/utilizar de este medicamento?	PTS
¿Cada cuánto tiene que tomar/utilizar este medicamento?	PTS
¿Hasta cuando tiene que tomar/utilizar este medicamento?	PTS
¿Cómo debe tomar/utilizar este medicamento?	PTS
¿Ha de tener alguna precaución cuando toma/utiliza este medicamento?	PTS
¿Qué efectos adversos conoce usted de este medicamento?	PTS
¿Ante qué problema de salud o situación no debe utilizar este medicamento?	PTS
¿Cómo sabe si este medicamento le hace efecto?	PTS
¿Qué medicamento o alimentos debe evitar mientras use este medicamento?	PTS
¿Cómo debe conservar este medicamento?	PTS

El problemas de salud para el que toma este medicamento le preocupa

Bastante ☐ Regular ☐ Poco ☐

¿Quién le dijo que tomara/utilizara este medicamento?

Médico ☐ Farmacéutico ☐ Otros: _____



Cuidado farmacéutico al paciente trasplantado



Avalado por:

