

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Medicina

Curso 2022/2023

Eficacia de la nueva formulación de Tacrolimus de una dosis diaria LCTP (Envarsus) para prevenir la diabetes post-trasplante renal en pacientes de riesgo: un estudio piloto, randomizado, controlado y abierto

Autor: Manuel Arturo Prieto López

Tutor: Armando Torres Ramírez

Servicio de Nefrología. Unidad de Trasplante Renal.

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC)



**Facultad de
Ciencias de la Salud**
Universidad de La Laguna



**Universidad
de La Laguna**

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer a mi tutor, el Doctor Armando Torres Ramírez, su implicación como docente, tanto en las clases propias de la asignatura de Patología Renal y de las Vías Urinarias, así como también en la asignatura del Trabajo de Fin de Grado. Sin su apoyo, paciencia y comprensión, esta asignatura, como primera toma de contacto con el mundo de la investigación, hubiese sido un camino bastante arduo. También agradecer a Laura Díaz Martín, y al resto de investigadores y personal docente participe de este proyecto, su implicación y dedicación en el mundo de la investigación, además de su ayuda para que este trabajo pudiese salir adelante.

Por otro lado, quiero dedicar unas líneas a mi grupo de amigos que he creado en estos 6 años de carrera, porque he descubierto a personas maravillosas que me han apoyado y querido durante toda esta trayectoria. Sin vosotros, esta aventura no hubiese sido igual, y os llevo a cada uno en el corazón. Estoy seguro de que los futuros pacientes a los que tratéis estarán en muy buenas manos.

Asimismo, a mi familia, por ser el pilar fundamental de mi vida (a mis padres, hermano, tíos/as, primos/as, abuela), quienes siempre han creído en mí, y me han apoyado hasta el final, quienes me quieren con un amor incondicional, amor que, sin duda, me ha ayudado a afrontar todos y cada uno de los retos que se me han ido imponiendo a lo largo de mi vida; mil gracias.

Finalmente, a mis amigos de toda la vida, aquellos que conocí en 1º de primaria y a lo largo de mi etapa escolar. Nunca me habéis fallado, habéis confiado siempre en mí, y estáis ahí cuando mis fuerzas y ánimo flaquean. Sois una parte imprescindible de mí y, por eso, gracias.

INDICE

1.	RESUMEN	1
2.	ABSTRACT	1
3.	INTRODUCCIÓN.....	2
3.1.	DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	2
3.2.	INCIDENCIA	3
3.3.	FACTORES DE RIESGO	4
3.3.1.	Pretrasplante.....	4
3.3.2.	Postrasplante.....	4
3.3.3.	Otros factores de riesgo relacionados con el trasplante.....	7
3.4.	PATOGÉNESIS	7
3.5.	IMPACTO EN LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE RENAL	8
3.6.	PREVENCIÓN	9
3.7.	MANEJO DE LA DMPT.....	10
3.7.1.	Objetivos glucémicos en el ingreso.....	10
3.7.2.	Objetivos glucémicos fuera del ingreso	10
3.7.3.	Modificaciones del estilo de vida.....	10
3.7.4.	Agentes hipoglucemiantes.....	10
3.8.	FORMULACIONES DE TACROLIMUS.....	11
3.8.1.	Descripción.....	11
3.8.2.	Biodisponibilidad.....	11
3.8.3.	Resultados del trasplante.....	12
3.8.4.	Curva farmacocinética.....	12
3.8.5.	Postrasplante precoz	14
4.	HIPÓTESIS	15
5.	OBJETIVOS.....	15
6.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
6.1.	DISEÑO	15
6.2.	VARIABLES PRINCIPALES A ESTUDIO.....	16
6.3.	VARIABLES SECUNDARIAS.....	16
6.4.	VARIABLES CONFUNDENTES PRETRASPLANTE.....	16
6.5.	VARIABLES CONFUNDENTES POSTRASPLANTE.....	17
6.6.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	17
6.7.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	18

6.8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS DEL ENSAYO: FÁRMACO/S Y/O SUSTANCIA/S EN ESTUDIO, DOSIS, PAUTA DE TRATAMIENTO Y ASPECTOS FARMACÉUTICOS DE LA MEDICACIÓN.....	18
6.9. ESTADÍSTICA.....	18
7. RESULTADOS.....	19
8. DISCUSIÓN.....	29
9. CONCLUSIONES.....	32
10. ¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?	33
11. REFERENCIAS	34
12. ANEXO I. AUTORIZACIÓN ENSAYO AEMPS	38
13. ANEXO II. DICTAMEN DEL CEIM CHUC	40
14. ANEXO III. CERTIFICADO DE INVESTIGADOR COLABORADOR.....	42
15. ANEXO IV. CONSENTIMIENTO INFORMADO	43

ABREVIATURAS

ADA: Asociación de diabetes americana

AMG: Alteraciones del metabolismo de la glucosa

ATP: Adenosín trifosfato

AZA: Azatioprina

BKV: Virus BK

CMV: Citomegalovirus

CsA: Ciclosporina A

DAC: Dosis acumulada de corticoides

DCI: Documento de Consenso Internacional

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

DMPT: Diabetes mellitus postrasplante

DO: Diabetes oculta

ECV: Evento cardiovascular

ERC: Enfermedad renal crónica

ER-TAC: Tacrolimus de liberación prolongada (Advagraf)

FG: Filtrado glomerular

FNAT: Factor Nuclear Activador de células T

FR: Factor de riesgo

GBA: Glucosa basal alterada

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HTA: Hipertensión arterial

IG: Intolerancia a la glucosa

IGI: Índice insulinogénico **TR:** Trasplante renal

IR: Insuficiencia renal

IR-TAC: Tacrolimus de liberación inmediata (Prograf)

ISI: Índice de sensibilidad a la insulina

LCTP-Envarsus: Tacrolimus de liberación prolongada (Envarsus)

Mg: Magnesio

MMF: Micofelonato de Mofetil

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin

RI: Resistencia a la insulina

SI: Sensibilidad a la insulina

SM: Síndrome metabólico

SOG: Sobrecarga oral de glucosa

TAC: Tacrolimus

VHC: Virus de la hepatitis C

1. RESUMEN

El Tacrolimus (TAC) es el agente inmunosupresor más empleado en los trasplantes de órgano sólido, pudiendo explicar el 75% de los casos de diabetes mellitus postrasplante (DMPT). En la literatura científica, las comparaciones entre las distintas formulaciones de TAC, sugirieron que LCTP (Envarsus; 1 dosis/día), con una farmacocinética más suave que la formulación de liberación inmediata (IR-TAC; Prograf; 2 dosis/día), puede ofrecer un mayor perfil de seguridad y eficacia. En este ensayo clínico abierto, controlado, randomizado, de fase IV, paralelo, que incluye 27 pacientes en el brazo IR-TAC y 25 en el brazo Envarsus se analiza, mediante una sobrecarga oral de glucosa (SOG) a los tres meses postrasplante, si Envarsus reduce la incidencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa (prediabetes/DMPT), con respecto a Prograf, en pacientes de riesgo.

Envarsus logra alcanzar un mejor control glucémico durante el estudio, con tendencia hacia una menor incidencia de prediabetes/DMPT (42% VS. 59,2%), y glucemias inferiores en la SOG [139 (123.5-155.8) vs 157 (138-179 mg/dl) a los 30 minutos; $p=0,02$], siendo la diferencia más notoria en la incidencia de prediabetes (Prograf: 40%; Envarsus: 20%). Hubo 3 episodios de Rechazo Agudo con Prograf y ninguno con Envarsus. La función renal retrasada (FRR) fue menos frecuente con Envarsus (8% vs 37%; $p=0.01$) y la función renal superior (41.1 ± 14.4 vs $48,9 \pm 14$ ml/min/1.73 m²; $p=0.05$). Sin embargo, no se observan diferencias significativas en las otras variables secundarias a estudio.

Envarsus muestra tendencia a disminuir la frecuencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa y la tasa de Rechazo Agudo, y una mejor función renal a los 3 meses del trasplante frente a Prograf, en pacientes de riesgo.

Palabras clave: *Diabetes postrasplante renal; Alteraciones del metabolismo de la glucosa postrasplante renal; Sobrecarga oral de glucosa; Tacrolimus; Farmacocinética de Tacrolimus.*

2. ABSTRACT

Tacrolimus (TAC) is the most widely used immunosuppressive agent in solid organ transplantation, accounting for 75% of cases of post-transplant diabetes mellitus (PTDM). In the scientific literature, comparisons between different TAC formulations suggest that LCPT (Envarsus; 1 dose/day), with milder pharmacokinetics than the

immediate-release formulation (IR-TAC; Prograf; 2 doses/day), may offer a higher safety and efficacy profile. In this open-label, controlled, randomized, phase IV, parallel clinical trial, including 27 patients in the Prograf arm and 25 in the Envarsus arm, we analyze, by means of an oral glucose tolerance test (OGTT) at 3 months post-transplantation, whether Envarsus reduces the incidence of impaired glucose metabolism (prediabetes/PTDM), with respect to Prograf, in at-risk patients.

Envarsus achieved better glycemic control during the study, with a trend towards a lower incidence of prediabetes /PTDM (42% VS. 59.2%), and lower glycemia at OGTT [139 (123.5-155.8) vs 157 (138-179 mg/dl) at 30 minutes; p=0.02], with the most notable difference in the incidence of prediabetes (Prograf: 40%; Envarsus: 20%). There were 3 episodes of Acute Rejection with Prograf and none with Envarsus. Delayed renal function (RRF) was less frequent with Envarsus (8% vs 37%; p=0.01) along with a better renal function (41.1 ± 14.4 vs 48.9 ± 14 ml/min/1.73 m²; p=0.05). However, no significant differences were observed among the other secondary variables under study.

Envarsus shows a trend to reduce the frequency of glucose metabolism alterations and the rate of acute rejection, as well as a better renal function 3 months after transplantation, compared to Prograf, in patients at risk.

Keywords: *Post renal transplant diabetes; Post renal transplant glucose metabolism disorders; Oral glucose tolerance test; Tacrolimus; Tacrolimus pharmacokinetics.*

3. INTRODUCCIÓN

3.1. DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Se entiende por diabetes mellitus postrasplante (DMPT) aquella que se diagnostica tras el trasplante de cualquier órgano sólido (1). En los trasplantes renales (TR), hasta el 10-30% de los pacientes la termina desarrollando (1,2).

Pese a que la etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) difiere de la DMPT, existen criterios diagnósticos que comparten ambas entidades patológicas, salvo alguna excepción. El Documento de Consenso Internacional (DCI) no recomienda emplear los estados de hiperglucemia transitorios durante los primeros 45 días postrasplante como criterio diagnóstico de DMPT, pues es cuando el paciente está más expuesto a dosis elevadas de inmunosupresores, infecciones o tratamiento del Rechazo Agudo, sin embargo, sí que debemos tenerlos en consideración pues pueden aumentar el riesgo de

desarrollar una DMPT a posteriori (3). Se acordó emplear los criterios de la Asociación de Diabetes Americana (ADA) para definir las distintas alteraciones del metabolismo de la glucosa (AMG) postrasplante (DMPT; prediabetes (GBA y IG)) (Tabla 1) (4,5), exceptuando los valores de HbA1c; tras la cirugía se experimenta una ligera anemia que puede conducir a niveles falsamente reducidos de HbA1c. A ello hay que añadirle la disfunción renal y el uso de agentes estimuladores de la eritropoyesis que presentan estos pacientes, que dificulta la interpretación de los valores de HbA1c (1,3,6,7).

Tabla 1. Alteraciones del metabolismo de la glucosa según la ADA y su frecuencia (4,5,8)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	FRECUENCIA
Diabetes Mellitus Postrasplante: <ul style="list-style-type: none"> • Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl en más de una ocasión • Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl con síntomas • Glucemia a las 2 horas de una SOG ≥ 200 mg/dl 	28% a los 3 meses 19% al año 30% a los 3 años
Intolerancia a la Glucosa: <ul style="list-style-type: none"> • Glucemia 2h tras test SOG ≥ 140 y < 200 mg/dl 	18% al año; 19% a 3 años
Glucemia basal alterada: <ul style="list-style-type: none"> • Glucemia en ayunas ≥ 100 y < 126 mg/dl 	11% (aislada o combinada con intolerancia a la glucosa)
Síndrome Metabólico: Obesidad central, disminución de HDL-c, hipertrigliceridemia, glucemia basal alterada, hipertensión arterial (3 de 5 criterios)	38% a los 3 años

Abreviaturas: SOG: sobrecarga oral de glucosa; HDL-C: colesterol de alta densidad.

3.2. INCIDENCIA

La historia natural de las alteraciones del metabolismo de la glucosa (AMG) se ha descrito en un estudio de cohortes prospectivo, de más de 600 pacientes sometidos a un

TR sin DM previa, practicándoles un test de sobrecarga oral de glucosa (SOG) a los 3 y 12 meses, y luego anualmente (2,4). La prevalencia a los 3 meses fue del 27, 26 y 47% para DMPT, prediabetes y tolerancia normal a la glucosa respectivamente; el 50% de los prediabéticos tenían intolerancia a la glucosa (IG), el 30% glucosa basal alterada (GBA) y el 20% restante una combinación de ambos (2). Alrededor del 70-80% de los casos de DMPT surgieron entre los 3-6 primeros meses postrasplante (DMPT precoz), y el resto a partir de los 12 meses en adelante (DMPT tardía).

También se constata una regresión espontánea de la DMPT en un 31% de los casos diagnosticados a los 3 meses y, a los 3 años, un 30% de los receptores de TR padecen DMPT, a lo que se añade un 19% de pacientes con IG; esto implica que aproximadamente la mitad de los pacientes tenía DMPT o prediabetes a los 3 años (4).

3.3. FACTORES DE RIESGO

3.3.1. Pretrasplante

Los factores de riesgo (FR) pretrasplante modificables son similares a los de la población general para la DM2; sobrepeso, dislipemia, HTA, sedentarismo, diabetes gestacional y el síndrome metabólico (SM) (2,8,9); hasta el 35% de los pacientes en diálisis tienen SM, lo que aumenta el riesgo de DMPT (2). Por otro lado, los no modificables incluyen la edad, etnia y antecedentes familiares (9).

La diabetes oculta (DO), desenmascarada con la SOG, y la prediabetes, también influyen (2) pues, según el estudio de Bergrem et al. (10), un 37% de los 889 pacientes en lista de espera tenía prediabetes y un 6% tenía DO. En consecuencia, al SM se le suma también la prediabetes o DO como FR, lo cual multiplica por 2.5 el riesgo de desarrollar una DMPT (11). Finalmente, un metaanálisis estableció una relación entre la poliquistosis renal con el desarrollo de la DMPT (8).

3.3.2. Postrasplante

Entre los FR modificables se encuentran el estrés perioperatorio secundario a la cirugía y la anestesia, infecciones como VHC o CMV, déficit de vitamina D, hipomagnesemia y medicamentos inmunosupresores (9).

La inmunosupresión puede llegar a explicar el 75% del riesgo de desarrollar DMPT (8). Los glucocorticoides, sobre todo en pacientes obesos, suelen asociar

hiperglucemias debido a la resistencia a la insulina (RI), tanto periférica como hepática, que generan. La RI asociada a glucocorticoides, produce un aumento de la adiposidad y de la lipólisis, incrementando así los niveles de ácidos grasos libres en el torrente circulatorio, aumentando la RI (9). En condiciones normales, en el catabolismo, los corticoides inhiben la síntesis proteica y estimulan la degradación proteica del músculo esquelético mediante proteólisis dependiente de ubiquitina-proteasoma, liberándose aminoácidos ramificados y aromáticos que se asocian a la RI (9).

La exposición a dosis reducidas de corticoides podría revertir la resistencia hepática y periférica, previniendo así el desarrollo de DMPT. En la clínica, pasar de 10 mg/día de prednisolona a 5 mg/día, mejora la sensibilidad a la insulina (SI). Por otro lado, la retirada de los glucocorticoides no produce una mejoría adicional de la SI (8,12).

Los inhibidores de la calcineurina [Ciclosporina A (CsA) y Tacrolimus (TAC)] tienen poder diabetogénico a través de múltiples mecanismos: disminución de la secreción de insulina, aumento de la RI, toxicidad sobre las células beta pancreáticas (9). Por su parte, la inhibición de la calcineurina evita que FNAT (Factor Nuclear Activador de células T) se transloque al núcleo de la célula beta, inhibiéndose así la transcripción del gen de la insulina y de otros relacionados con la proliferación celular (8). En adición, la proteína de unión específica del TAC (FKBP-12) se encuentra en las células beta, lo cual potencia la glucolipototoxicidad sobre ellas (9).

Un estudio experimental en ratas trató de analizar un nuevo modelo de DM2, a parte de los ya existentes (diabetes gestacional, diabetes mellitus tipo 1 y 2, etc.), generado a partir de la administración de una dosis alta diaria de TAC a ratas Wistar durante 4 semanas, en comparación a un grupo control (13). No se evidenciaron diferencias significativas en las glucemias entre ambos grupos antes de comenzar el tratamiento (106,75 – 110,125 mg/dl), no obstante, en la semana 4 sí que hubo diferencias significativas entre ambos, presentando glucemias mayores el grupo expuesto al TAC (promedio de 141,5 mg/dl) frente al grupo control (115,75 mg/dl). A su vez, la curva de tolerancia a la glucosa también mostró diferencias significativas en el área bajo la curva tras administrar 1,5 g/kg de glucosa en la semana 4 en ambos grupos (**Figura 1**) (13). Otro estudio retrospectivo realizado por Porrini et col., evidenció que las mayores tasas de DMPT asociadas a TAC, en comparación con la

CsA, se encontraban en pacientes con un perfil típico de insulinoresistencia previo al TR (hipertrigliceridemia >200 mg/dl) (8,14). Ello se pudo corroborar en otro modelo experimental, en este caso con ratas Zucker delgadas insulinosensibles, u obesas insulinoresistentes y con SM. Se observó que 11 días sometidas a un tratamiento con CsA o TAC, no inducía modificaciones en la glucemia en las ratas delgadas. Por el contrario, las ratas obesas desarrollaban diabetes en el 100% de los casos al estar expuestas al TAC, y en el 40% con la CsA (15). Véase como parece ser más tóxico el TAC en presencia de insulinoresistencia, pero no en su ausencia.

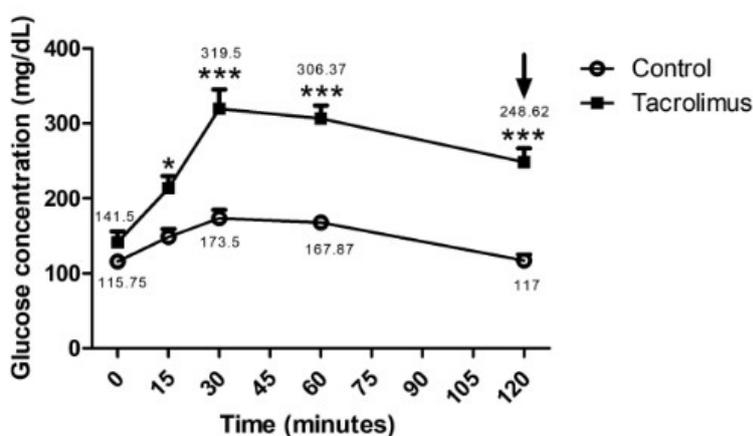


Figura 1. Para la prueba de tolerancia a la glucosa, a los animales se les administró por vía oral una dosis de 1,5 gramos de glucosa por kilogramo de peso corporal en la semana 4. La concentración de glucosa en sangre se midió a los 0, 15, 30, 60 y 120 minutos, realizándose tres mediciones cada una. La media más/ menos el error estándar de cada medición se representa como un punto en la curva para cada grupo. El asterisco ubicado sobre los puntos de la curva superior indica una diferencia significativa entre los grupos, con una significancia considerada de 0,05 para la prueba ANOVA de medidas repetidas de dos vías. Los grupos de control y tacrolimus constaban cada uno de 8 animales, para un total de 16 (13).

Estudios *in vitro* han objetivado anomalías morfológicas celulares con ambos anticalcineurínicos (16). A su vez, los cambios inherentes a la glucolipototoxicidad relacionada con la RI parecen verse exacerbados por acción del TAC a nivel del núcleo de la célula beta, pudiendo evitarse sustituyendo el TAC por CsA (8).

Los inhibidores de mTOR (Sirolimus y Everolimus) también se relacionan con la DMPT, sobre todo al combinarlos con TAC (9); el TAC tiene además un efecto inhibitor de la vía mTOR, pero solo cuando esta vía ha sido previamente estimulada por la glucolipototoxicidad (8,17). No existen evidencias sobre los efectos de una exposición combinada y reducida al TAC y Everolimus, una pauta alternativa en la actualidad de

inmunosupresión basal. Ni el micofelonato de mofetil (MMF), la azatioprina (AZA) ni el Belatacept tienen efectos deletéreos sobre el metabolismo de la glucosa (8).

3.3.3. Otros factores de riesgo relacionados con el trasplante

El déficit de iones como el magnesio (Mg) aumenta el riesgo de desarrollar DM2, entre otras (18). Aunque aún se desconoce el mecanismo por el cual se produce, algunos estudios han demostrado que la suplementación con Mg tiene un efecto beneficioso en la acción de la insulina y del metabolismo de la glucosa (18,19). Marta Rodríguez et al. llevó a cabo un ensayo clínico randomizado, doble ciego, en un total de 63 pacientes con DM2 tratados con glibenclamida e hipomagnesemia (magnesio sérico $\leq 0,74$ mmol/l); una mitad recibió dicloruro de magnesio (MgCl₂) y la otra mitad placebo. Como resultados, se obtuvo una mejoría en la RI (HOMA-IR) y en la función de las células beta pancreáticas en los tratados con MgCl₂ (19). No obstante, otros estudios parecen sugerir que la hipomagnesemia es más un marcador que una causa de DMPT, dado que pacientes con niveles de Mg $< 1,7$ mg/dl que recibieron suplementación en las dos primeras semanas postrasplante, no mejoraron sus niveles de glucosa tras una SOG, y en aquellos con hipomagnesemia persistente 4 meses después del TR tampoco mejoraron su perfil metabólico con respecto al grupo control al ser tratados con suplemento (8).

A pesar de ello, el estudio “Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)” demostró que el déficit de Mg interfiere en las vías metabólicas que emplean el adenosín-trifosfato (ATP), modificando, por tanto, las cascadas enzimáticas que involucran a los hidratos de carbono (18). Derva et al. observó que los estados de hiperglucemia condicionaban un aumento de la concentración de ATP intracelular, lo cual inducía una reducción de los niveles de Mg en el citoplasma celular (18,20), y ello parece estar relacionado con que la insulina esté involucrada en el transporte del Mg a través de la membrana celular; si hay RI en los estados de hiperglucemia, dicha hormona no podrá ejercer su acción transportando el ion al interior celular, favoreciendo un “ciclo vicioso”.

3.4. PATOGÉNESIS

Tanto la RI como el SM preceden a la DM2 en la población general. La acción reducida de la insulina conduce a un estado de hiperglucemia leve (prediabetes) y, por

consiguiente, a una hiperinsulinemia compensatoria. De Fronzo et al. demostró que la función de las células beta pancreáticas disminuía progresivamente (80%) en sujetos con IG, comparado con sujetos con un metabolismo de la glucosa normal (21,22).

Podemos afirmar que la DMPT es una forma acelerada de DM2 puesto que comparte los mismos marcadores poligénicos de riesgo (8), además de otros factores genéticos, ambientales y/o fisiológicos que la DM2 de la población general (2) (**Figura 2**).

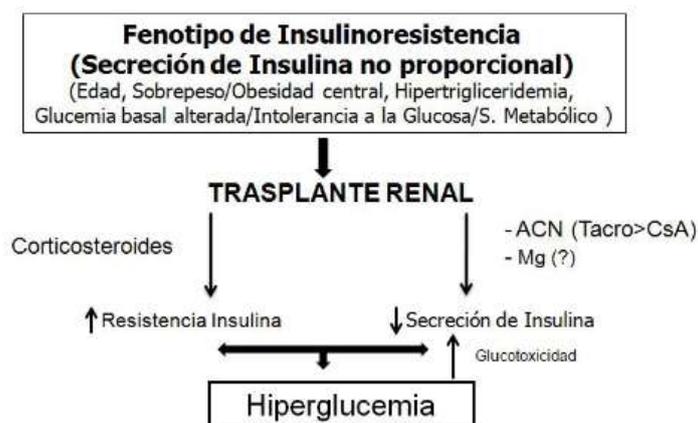


Figura 2. Patogénesis de la Diabetes Postrasplante Renal. **Abreviaturas:** ACN: Anticalcineurínicos; Tacro: Tacrolimus; CsA: Ciclosporina A; Mg: Magnesio (8).

La exposición a los inmunosupresores es el factor más relevante que condiciona esta precipitación a la DMPT, especialmente en los pacientes con perfil de insulinorresistencia (>45-50 años, sobrepeso/obesidad central, hipertrigliceridemia, GBA, IG, SM, VHC o CMV) (8,23), que ya tienen cierto grado de disfunción/daño de las células beta inducido por la RI, lo que facilita la toxicidad de la terapia inmunosupresora (2). Por un lado, los glucocorticoides empeoran la RI, mientras que los anticalcineurínicos (sobre todo el TAC) disminuyen la secreción de insulina (8).

3.5. IMPACTO EN LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE RENAL

Múltiples estudios han analizado el impacto de la DMPT sobre las complicaciones del TR (eventos cardiovasculares (ECV) fatales y no fatales, cualquier causa de muerte, sea infecciosa, muerte con injerto funcionando, etc) (2,8), aunque existe un sesgo importante por la disparidad de criterios entre estudios para diagnosticar la DMPT.

Boudreaxu et al. reveló que el 98% de los pacientes con TR sin DMPT sobrevivía al primer año, frente al 83% con DMPT (24). Otro estudio retrospectivo estableció la edad como factor de riesgo, pues la DMPT aumentó la mortalidad en los menores de 55 años, pero no en los sujetos mayores de 55, en comparación con los que no tienen DMPT (25). La menor supervivencia asociada a la DMPT se atribuye, en gran medida, a los ECV (26). Cosio et al. asoció la DMPT con un aumento en 2-4 veces el riesgo de padecer un ECV fatal y/o no fatal (27).

Un estudio prospectivo que incluyó a más de 600 receptores de TR de 7 centros españoles, demostró que la DMPT diagnosticada al año del trasplante duplicaba el riesgo de los ECV con respecto a la tolerancia normal a la glucosa (HR 2,24; IC 95%: 1,11-4,52), y aquellos diagnosticados de prediabetes al año del trasplante (IG y/o SOG patológica) tuvieron un riesgo similar que los pacientes con DMPT (HR 2.11; IC 95%: 1.14-3.93) (28). Por tanto, la prevención y el tratamiento de la prediabetes y DMPT es igual de importante para reducir el riesgo de sufrir un ECV y mejorar la supervivencia postrasplante (8).

3.6. PREVENCIÓN

La modificación del estilo de vida en pacientes en lista de espera puede reducir el riesgo de desarrollar una DMPT, pero no hay datos suficientes que confirmen o desmientan dicha afirmación. Varios centros fomentan la detección anual de DM mediante una SOG para garantizar que el paciente no la desarrolle mientras espera al TR (23), al igual que practicar una SOG al año postrasplante puede ayudar a detectar a los pacientes con prediabetes y así poder tratarlos antes de desarrollar DMPT (8).

Tras el TR, es preciso alcanzar un equilibrio entre evitar el Rechazo Agudo del injerto y la aparición de DMPT, ajustando la dosis de inmunosupresores (8). La combinación de Basiliximab, TAC, MMF y una exposición reducida a corticoides parece ser la mejor pauta de inducción para disminuir el riesgo de Rechazo Agudo y la aparición de DMPT en pacientes identificados como de alto riesgo de DMPT, y bajo riesgo inmunológico (29). Los sujetos de mayor riesgo se benefician de un control más exhaustivo de la glucemia durante la hospitalización y los tres primeros meses postrasplante, iniciando tratamiento con insulina rápida en casos de glucemia capilar ≥ 180 mg/dl y/o ≥ 160 mg/dl en los pacientes de riesgo (8).

3.7. MANEJO DE LA DMPT

3.7.1. Objetivos glucémicos en el ingreso

Actualmente no hay ensayos clínicos que evidencien una mejora en los resultados del trasplante al hacer un control glucémico estricto (23). Un estudio retrospectivo que incluyó un total de 202 pacientes con TR no encontró una asociación positiva clara entre mantener dicho control glucémico durante el perioperatorio y las posibles complicaciones clínicas durante el primer año postrasplante (30). Por otro lado, un ensayo clínico de 104 pacientes con TR sugirió que establecer una terapia intensiva con insulina endovenosa (objetivo glucémico 70-110 mg/dl) durante un período de 3 días era perjudicial, provocando episodios de hipoglucemia que podrían desencadenar un Rechazo Agudo a largo plazo (7). Sin embargo, la insulina endovenosa sigue siendo de elección para tratar las situaciones de hiperglucemia mantenida perioperatoria, considerándose como límite una glucemia ≥ 180 mg/dl, para mantenerla en rango de 140-180 mg/dl, según las recomendaciones de la ADA (7,31).

3.7.2. Objetivos glucémicos fuera del ingreso

Son los recomendados por la ADA y las Guías KDIGO para los pacientes no trasplantados. La única excepción es que durante los primeros 6-12 meses del TR los objetivos de HbA1c no deben utilizarse.

3.7.3. Modificaciones del estilo de vida

Aunque la magnitud del beneficio de esta intervención en el TR ha sido poco explorada, el consejo nutricional y la actividad física son fundamentales para prevenir las complicaciones de la DMPT (7).

3.7.4. Agentes hipoglucemiantes

Una revisión sistemática de Cochrane establece que la evidencia sobre la eficacia y seguridad de los agentes hipoglucemiantes en pacientes trasplantados de riñón con diabetes pretrasplante o DMPT, es limitada y de baja/muy baja calidad, lo cual implica que deben realizarse más estudios en este sentido (7).

De entre los distintos agentes hipoglucemiantes disponibles se incluyen: metformina, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa (DPP-4), glitazonas y

meglitinidas/sulfonilureas, SGLT2-i, tiazolidindionas, agonistas del receptor GLP-1 e insulina (7). La metformina es el fármaco de elección para el tratamiento inicial de la DM2. Está indicado en insuficiencia renal (IR) moderada (FG 30-59 ml/min), evitándolo en IR grave (FG <30 ml/min) (7). Los DPP-4 son cada vez más usados debido a su fácil manejo y seguridad, así como tampoco interfieran con los inmunosupresores (26). La linagliptina (DPP-4) se puede prescribir independientemente de la función renal (23); excreción vía biliar (7).

Los agonistas del receptor de GLP-1 pueden ayudar a perder peso (el aumento de peso es un hallazgo común tras el trasplante), además de poder emplearse en la IR severa (23).

Los SGLT2-i poseen muchos efectos beneficiosos (reducción de la presión arterial y del peso, etc.). EMPA-REG OUTCOME objetivó que, además de reducir las complicaciones cardiovasculares y la muerte por cualquier causa, la empaglifozina redujo de manera significativa la incidencia o empeoramiento de la nefropatía (39%), de la progresión a microalbuminuria (38%), del incremento del doble de la creatinina plasmática (44%) y la necesidad de emplear terapia renal sustitutiva (55%), en comparación con el placebo (7,32).

3.8. FORMULACIONES DE TACROLIMUS

3.8.1. Descripción

Actualmente se disponen de tres tipos de formulaciones: 2 dosis/día del preparado de liberación inmediata (IR-TAC; Prograf); 1 dosis/día del preparado de liberación prolongada (ER-TAC; Advagraf); 1 dosis/día del preparado de liberación prolongada con tecnología MeltDose LCTP (Envarsus) (33).

3.8.2. Biodisponibilidad

El desarrollo de LCTP (Envarsus) se centra en la tecnología MeltDose, la cual mejora la solubilidad del TAC y, en consecuencia, su biodisponibilidad. Ello resulta en una distribución más amplia por el organismo, además de alcanzar más rápidamente la dosis en rango terapéutico de TAC al compararlo con IR-TAC (Prograf), lo cual se traduce en una reducción del 30% de la dosis diaria para alcanzar el rango terapéutico.

Si hacemos la equivalencia con el ER-TAC (Advagraf), la dosis requerida de Envarsus se reduce en un 36% (33).

3.8.3. Resultados del trasplante

Se llevó a cabo un ensayo clínico de fase 3 que evaluó la eficacia y seguridad de Envarsus MeltDose 1 dosis/día, en comparación con Prograf en receptores de TR. Los resultados del seguimiento postrasplante de los 543 pacientes sometidos al estudio [268 con LCTP (Envarsus) y 275 con IR-TAC (Prograf)], mostraron que la pauta de Envarsus se asoció a un perfil de eficacia y seguridad comparable al de Prograf a los 24 meses. El brazo Envarsus tuvo menos fracasos del tratamiento en comparación con el grupo Prograf durante el estudio, incluso en el postoperatorio temprano (3 meses), período en el cual existe un mayor riesgo de rechazo; la no inferioridad se demostró a los 12 meses postrasplante y, las dosis más bajas de Envarsus pudieron alcanzar niveles valle similares a los alcanzados con Prograf (34).

3.8.4. Curva farmacocinética

Tremblay et al. evaluó un total de 32 pacientes, de los cuales, 16 fueron aleatorizados al brazo IR-TAC (Prograf)/LCTP (Envarsus)/ER-TAC (Advagraf) y 15 al brazo IR-TAC (Prograf) /ER-TAC (Advagraf)/LCTP (Envarsus). Cuando se usa la tasa de conversión etiquetada (1:1 para Prograf a Advagraf y 1:08 para Prograf a Envarsus), el T_{max} fue significativamente más largo a las 5,9h para Envarsus vs. Prograf y Advagraf (1,9 y 1,5h respectivamente), siendo esta diferencia entre Prograf y Advagraf no significativa. Además, la C_{max} de Envarsus se redujo en un 17% en comparación con el C_{max} de Prograf y Advagraf (33) (**Figura 3**).

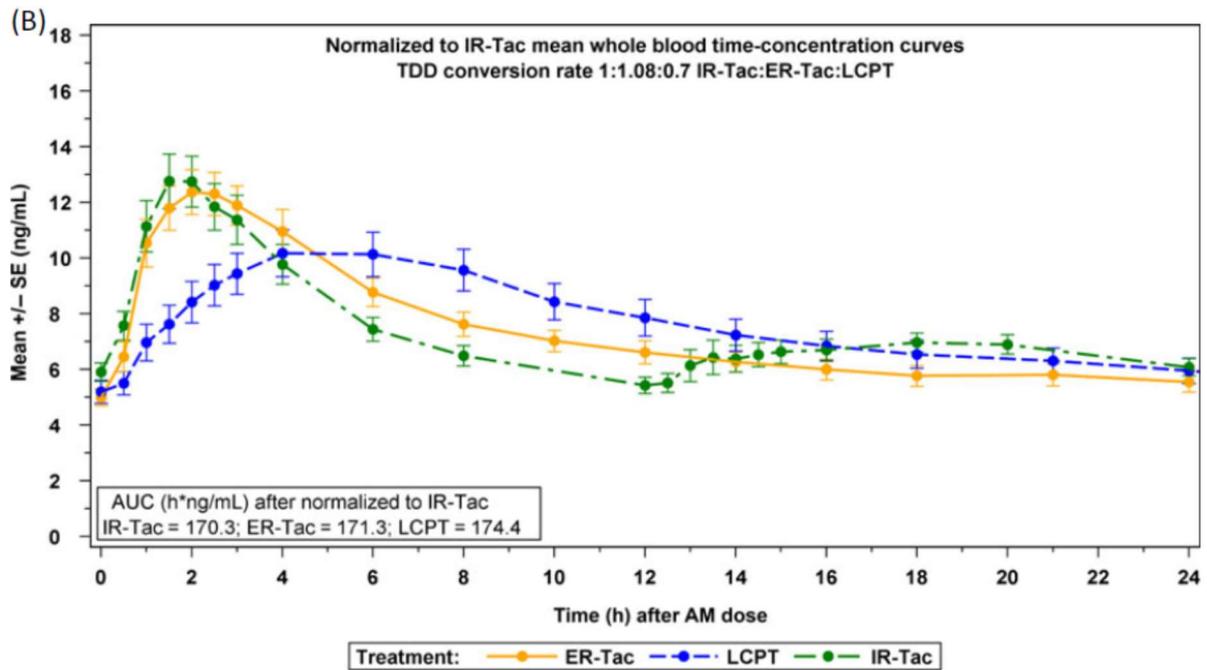


Figura 3. Concentración media de tacrolimus medida en sangre ajustada al factor de conversión 1:1:0,80 para IR-TAC (Prograf); ER-TAC (Advagraf); LCPT (Envarsus) (33).

Se llevó a cabo otro estudio, cuyo objetivo principal era comparar la farmacocinética de Envarsus vs. Prograf. Se objetivó que la exposición a Envarsus, en términos de C_{min} y área bajo la curva (AUC_{0-24}), era mayor que con Prograf. Por su parte, Envarsus tuvo un C_{max} menor y una prolongación de T_{max} en comparación con Prograf (35) (Figura 4).

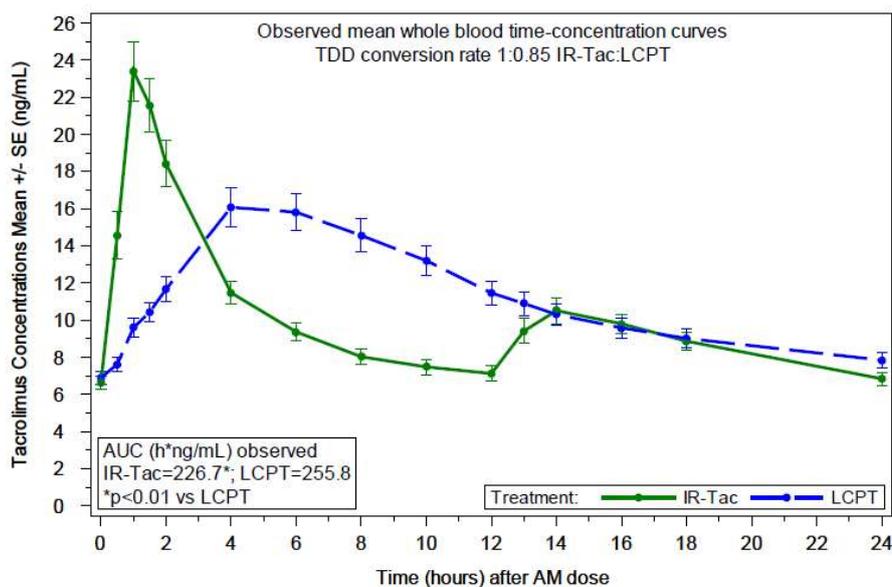


Figura 4. Curvas tiempo-concentración promedio observadas de Tacrolimus en sangre total para IR-TAC (Prograf) y LCPT (Envarsus). **Abreviaturas:** AUC, área bajo la curva (38).

Por otro lado, se evaluó la influencia de los distintos polimorfismos en el gen CYP3A5, que codifica a la enzima citocromo P450 3A5, encargada de metabolizar al Tacrolimus (TAC). El estudio DeKAF estableció una asociación entre el alelo CYP3A5*1 y unas concentraciones subterapéuticas del TAC en la población afroamericana, favoreciéndose así el rechazo del injerto. El 80% de los sujetos a estudio portaban el alelo CYP3A5*1. Se concluyó que el tratamiento con Prograf suponía alcanzar unas concentraciones muy elevadas de TAC para lograr un beneficio terapéutico, aumentando el efecto tóxico y las complicaciones subsiguientes, siendo ese efecto menor gracias a la tecnología MeltDose de Envarsus (35).

3.8.5. Postrasplante precoz

Kamar N et al. realizó un análisis comparando la farmacocinética de LCTP (Envarsus) vs. PR-TAC (Advagraf). Envarsus tarda más tiempo en alcanzar la concentración máxima en sangre (T_{max}) en comparación con Advagraf en los días 1, 3, 7 y 14 [T_{max} 6,05 (1,5-24,0) vs. 2,00 (0,9-6,0) para Envarsus vs. Advagraf respectivamente] (**Figura 5D**), además de un aumento relativo del 30% de biodisponibilidad y una menor fluctuación de la relación C_{max} /niveles valle, y una reducción aproximada del 50% de dosis diaria (en día 28 postrasplante) (36) (Fig 5A).

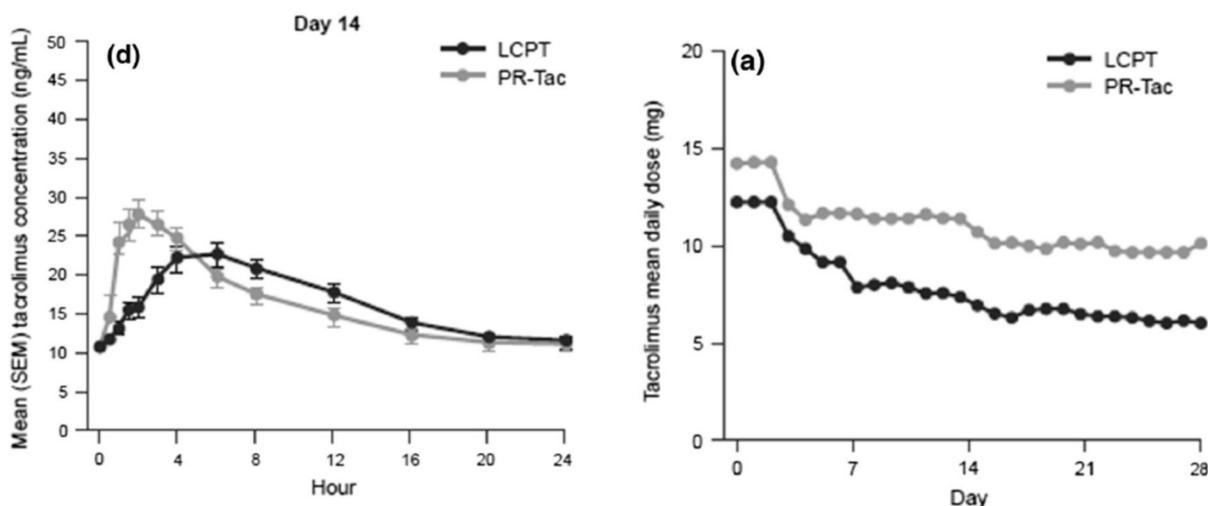


Figura 5D: Gráfica comparativa del tiempo de concentración máxima entre LCTP (Envarsus) y PR-TAC (Advagraf) durante 24 horas; **5A:** Comparación de la dosis media diaria entre las formulaciones de Envarsus y Advagraf (36).

4. HIPÓTESIS

En pacientes de riesgo elevado para desarrollar diabetes mellitus postrasplante (DMPT), la administración de una formulación de Tacrolimus (TAC) de una sola dosis al día (LCTP; Envarsus), que prolonga la T_{max} y disminuye la C_{max} , sin reducir la biodisponibilidad, es menos tóxica para la célula beta, y se traducirá en una menor incidencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa, que la administración dos veces al día de TAC de absorción inmediata (IR-TAC; Prograf).

5. OBJETIVOS

El diseño de este ensayo consiste en un estudio abierto, fase IV, controlado, paralelo y randomizado en dos brazos, en el cual, el objetivo principal es investigar si la inmunosupresión de novo con la formulación LCTP (Envarsus) de Tacrolimus (TAC) reduce la incidencia de diabetes mellitus en los tres primeros meses postrasplante con respecto a la formulación de liberación inmediata (IR-TAC; Prograf) en pacientes de riesgo.

Por otra parte, también se han propuesto una serie de objetivos secundarios, entre los que se encuentran: investigar si la menor incidencia de DMPT asociada al uso de Envarsus se acompaña de un mejor control de la hipertensión arterial, de una menor incidencia de dislipemia y de una mejora en la función renal tanto estimada como medida por el aclaramiento plasmático de iohexol.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO

Se trata de un ensayo clínico abierto, controlado, randomizado, de fase IV, paralelo, de dos brazos de tratamiento. Este es un ensayo independiente promovido por el investigador principal.

Tras la verificación del cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, y la firma del consentimiento informado, la aleatorización de los participantes del estudio se realizó 1:1 (IR-TAC; Prograf vs. LCTP; Envarsus) mediante un sistema de aleatorización simple, siendo la dirección de la página web del estudio y de la aleatorización la siguiente:

<http://aplicaciones.ecihucan.es/dmpt17asignador>; <http://cert.ecihucan.es/dmpt17asignador>, respectivamente.

6.2. VARIABLES PRINCIPALES A ESTUDIO

Presencia de prediabetes o diabetes mellitus postrasplante (DMPT) a los 3 meses postrasplante, según los criterios de la Asociación de Diabetes Americana (ADA), incluyendo el test de sobrecarga oral de glucosa (SOG), el índice de sensibilidad a la insulina (ISI) y el índice insulínico (IGI) (glucemia e insulina a los 0, 30 y 120 minutos), la necesidad de tratamiento farmacológico de hiperglucemia y glucemias basales seriadas (1ª semana, 1º mes, 2º mes y 3º mes postrasplante). El ISI y el IGI se estimaron según las siguientes fórmulas: $10.000 / \text{raíz cuadrada de } [(Glucosa \text{ plasmática en ayunas} * \text{ insulina plasmática en ayunas}) * (\text{glucosa plasmática media SOG} * \text{ Insulina plasmática media SOG})]$ y $[(Ins \ 30 - Ins \ 0) / (Gluc \ 30 - Gluc \ 0)]$, respectivamente (37).

6.3. VARIABLES SECUNDARIAS

La función renal retrasada (FRR), expresada como la necesidad de hemodiálisis en la primera semana postrasplante, la tasa de Rechazo Agudo comprobado con biopsia y su severidad según los criterios de la BANFF, estimación del filtrado basado en creatinina (MDRD) y medición con un patrón de referencia (aclaramiento de Iohexol), el aclaramiento de creatinina y el índice de albuminuria/proteinuria en orina de 24 horas.

Medición del colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos, y control de la tensión arterial mediante su monitorización ambulatoria (MAPA 24 horas).

6.4. VARIABLES CONFUNDENTES PRETRASPLANTE

La edad del receptor, el sexo y la raza, la historia familiar de diabetes mellitus, la poliquistosis renal como enfermedad de base, el tipo de terapia renal sustitutiva (diálisis peritoneal o hemodiálisis) y el tiempo de diálisis. El índice de masa corporal (IMC), el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos, la tensión arterial, la glucemia basal y los niveles de HbA1c, el tabaco, la toma de estatinas y la condición del donante (muerte encefálica o asistolia controlada, edad y tiempo de isquemia fría).

6.5. VARIABLES CONFUNDENTES POSTRASPLANTE

Magneemia en la 1ª semana, 1º y 2º mes postrasplante, el IMC, el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos a los 3 meses postrasplante, la medicación concomitante (ácido acetilsalicílico, estatinas, fármacos hipotensoras (IECAS/ARA2, diuréticos, betabloqueantes), medicación inmunosupresora (metilprednisolona I.V., glucocorticoides orales, dosis acumulada de corticoides, niveles de TAC, MMF o ácido micofenólico-EC) e infecciones por CMV y/o BKV.

6.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad \geq 18 años
- Pacientes con ERC terminal que reciben un trasplante de donante fallecido.
- Ausencia de diabetes tipo 1 o tipo 2 pretrasplante descartada por los criterios de la ADA (glucemia en ayunas \geq 126 mg/dl y/o el uso de medicación hipoglucemiante).
- Ausencia de riesgo inmunológico según criterio del investigador
- Ausencia de infección por virus C o/y B
- Aceptación de Contracepción eficiente: se sugerirán métodos de doble barrera del tipo de preservativo para el hombre y diafragma para la mujer. Esto quedará especificado en la hoja de información al paciente.
- Firma del consentimiento informado.

Adicionalmente se debe cumplir uno de estos “Criterios Metabólicos”:

- Edad \geq 60 años
- Edad $<$ 60 años y alguno de estos dos factores de riesgo:
 - Intolerancia a la Glucosa en Lista de Espera (Glucemia a los 120 minutos de una sobrecarga oral de glucosa estándar \geq 140 y $<$ 200 mg/dl).
 - Síndrome Metabólico (3 Criterios):
 - Glucosa basal alterada (G0: 100-125 mg/dl)
 - IMC \geq 28 Kg/m² (corregido para pacientes en TRS)
 - HTA ($>$ 140/90, o medicación hipotensora)
 - Triglicéridos \geq 150 mg/dl
 - HDL-colesterol $<$ 40 mg/dl en varones y $<$ 50 mg/dl en mujeres.

6.7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Trasplante doble renal y de cualquier otro órgano.
- Imposibilidad de entender el protocolo de investigación.
- Test de embarazo en sangre positivo.
- Indicación de utilizar una inmunosupresión distinta a la que plantea el protocolo, por ejemplo, el uso de anti-mTOR o de exposición reducida a anticalcineurínicos.

6.8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS DEL ENSAYO: FÁRMACO/S Y/O SUSTANCIA/S EN ESTUDIO, DOSIS, PAUTA DE TRATAMIENTO Y ASPECTOS FARMACÉUTICOS DE LA MEDICACIÓN

El brazo 1 recibirá Prograf® 0,1 mg/Kg/día, dividido en dos dosis para mantener niveles de Tacrolimus entre 8-12 ng/ml el primer mes. El mismo día del trasplante, previo a la cirugía, se administrará una única dosis de 0,05 mg/Kg o 0,10 mg/Kg según el donante cumpla criterios expandidos o no, respectivamente.

El brazo 2 recibirá Envarsus® 0,1 mg/Kg/día en una sola dosis diaria, comenzando en las primeras 24 horas del trasplante, para mantener niveles de TAC de 8-12 ng/ml durante el primer mes.

6.9. ESTADÍSTICA

Los datos de la muestra se expresan con la media \pm la desviación estándar (variables continuas que siguen una distribución normal; test paramétricos), mediana y rango intercuartílico (variables continuas que no siguen una distribución normal; test no paramétricos) y porcentajes (variables categóricas), estableciendo un nivel de significación estadística de p-valor $<0,05$.

En el contraste de hipótesis, se analizó qué variables del estudio seguían una distribución normal mediante el test de Shapiro-Wilk ($N \leq 50$). En aquellas variables cuyo nivel de significación estadística era $<0,05$, se asumía su no procedencia de una distribución normal, por tanto, se procedió a realizar test no paramétricos mediante la prueba U-Mann-Whitney o Kruskal Wallis según procediera (muestras independientes).

Para las variables que sí seguían una distribución normal, el test paramétrico de elección fue la T-Student o ANOVA, según procediera, para muestras independientes.

El análisis de las variables categóricas se llevó a cabo mediante la distribución de Chi-Cuadrado (tablas cruzadas/de contingencia).

En relación al cálculo del tamaño muestral, se trata de un estudio piloto y exploratorio, ya que no se dispone de información previa en esta población de riesgo evaluada con sobrecarga oral de glucosa (SOG). Escogimos un tamaño muestral arbitrario de 25 pacientes por brazo porque, por una parte, se consideró factible en nuestro Centro y, por otra, podía aportar una primera señal de si el grupo de LCTP (Envarsus) se asocia a menor tasa de alteraciones del metabolismo de la glucosa. Con esta información exploratoria puede plantearse a posteriori un nuevo ensayo con un tamaño muestral que aporte una suficiente potencia estadística.

7. RESULTADOS

El primer paciente se reclutó el 30/08/2017, y el último 05/04/2022. En “**Figura 6**” se resume la disposición del reclutamiento de los pacientes. El seguimiento se llevó a cabo en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria y el Hospital Universitario Juan Canalejo (A Coruña).

Se asignó aleatoriamente un total de 62 pacientes al fármaco del estudio [población con intención de tratar; IR-TAC (Prograf), n=30; LCTP (Envarsus), n=32], de los cuales, (Prograf, n=27; Envarsus, n=25), completaron el seguimiento a los 3 meses con el fármaco (**Figura 6**).

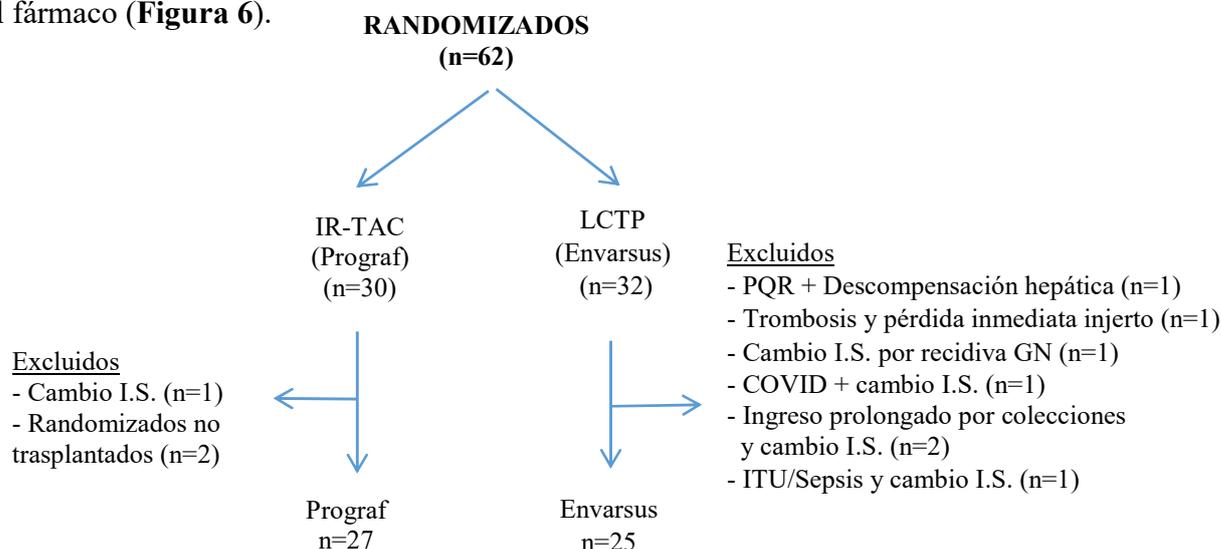


Figura 6. Disposición de los pacientes

Al comparar ambos grupos, se observa que los valores basales de las distintas variables a estudio son similares, sin ser dichas diferencias estadísticamente significativas, salvo que el IMC fue significativamente superior en el brazo Prograf. Además, los sujetos pertenecientes al brazo Prograf presentaban una mayor tasa de función renal retrasada (FRR) (Prograf: 37%; Envarsus: 8%; p-valor: 0,01), siendo la diferencia estadísticamente significativa (**Tabla 2**).

Tabla 2. Análisis basal comparativo entre el brazo IR-TAC (Prograf) y LCTP (Envarsus)

VARIABLE	IR-TAC (PROGRAF) (n=27)	LCTP (ENVARUSUS) (n=25)	P-VALOR
Edad receptor (años)	64.82 (50.20-68.41)	63.52 (46.53-69.66)	0.75
Sexo (% Hombres)	17/27=63%	19/25=76%	0.31
Raza (% Caucásicos)	26/27=96.3%	23/25=92%	0.58
IMC (Kg/m²)	28.61 ± 4.43	25.53 ± 4.19	0.01
H^a familiar (% Sí)	7/24=29.2%	9/23=39.1%	0.47
PQR (% Sí)	5/27=18.5%	6/25=24%	0.63
DP (% Sí)	7/26=26.9%	12/25=48%	0.12
Tiempo de diálisis (meses)	24.39 ± 13.82 (N=26)	23.60 ± 22.86	0.88
HbA1c (%)	5.19 ± 0.41 (N=18)	5.22 ± 0.29 (N=17)	0.85
Colesterol total (mg/dl)	152.92 ± 38.84 (N=26)	158.59 ± 37.27 (N=22)	0.61
HDL col (mg/dl)	43.62 ± 13.32 (N=21)	44.10 ± 11.42 (N=21)	0.90
LDL col (mg/dl)	82.58 ± 35.11 (N=19)	79.71 ± 33.31 (N=21)	0.79
Triglicéridos (mg/dl)	156.31 ± 95.06 (N=26)	154.91 ± 62.07 (N=22)	0.95
Edad donante (años)	56.70 ± 10.67	55.24 ± 13.40	0.66
Sexo donante (% Hombres)	17/27=63%	20/25=80%	0.18
Tabaco (% ex + activo)	8/26=30.8%	13/25= 52%	0.30

Estatinas pre-trasp (% Sí)	19/26=73.1%	17/25=68%	0.70
Glucemia basal (mg/dl)	90.30 ± 12.97	90.13 ± 8.58 (N=24)	0.96
TIF (horas)	11.42 (6.54-18.67)	10.12 (7.66-16.58)	0.99
% DAC	8/27= 29.6%	6/25=24%	0.65
FRR (% Sí)	10/27=37%	2/25=8%	0.01

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; PQR: poliquistosis renal; DP: diálisis peritoneal; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL col: colesterol de alta densidad; LDL: colesterol de baja densidad; TIF: tiempo de isquemia fría; DAC: donante en asistolia controlada; FRR: función renal retrasada.

Durante los tres meses de seguimiento, la mediana de los niveles valle de Tacrolimus (TAC) en sangre fue similar en ambos grupos, a excepción de la visita del tercer mes, en la cual se objetivó una diferencia casi estadísticamente significativa (p-valor: 0,05) entre ambos, siendo mayor la mediana de dosis en los pacientes tratados con Envarsus (Prograf: 7,70; Envarsus: 10,35; p-valor: 0,05). Los pacientes tratados con Envarsus parecen tener mejor función renal que aquellos tratados con Prograf, presentando niveles de creatinina plasmática inferiores, sin llegar a alcanzar una diferencia estadísticamente significativa. Dicha tendencia parece repetirse, en este caso, con la tasa de filtrado glomerular estimada, siendo dicha diferencia estadísticamente significativa, sobretodo en la visita del 1º y 2º mes (**Tabla 3**).

Tabla 3. Comparación de la evolución de la función renal y magnesemia en la primera semana, primer, segundo y tercer mes postrasplante, entre el brazo IR-TAC (Prograf) y LCTP (Envarsus).

VARIABLE	IR-TAC (PROGRAF) (n=27)	LCTP (ENVARBUS) (n=25)	P-VALOR
TAC (ng/ml)			
TAC 1s	9.25 (6.65-12.75)	10.20 (9.4-11.30)	0.21
TAC 1m	9.40 (7.63-10.28)	9.20 (7.48-11.48)	0.99

TAC 2m	9.50 (6.80-11.25)	10.35 (7.93-12.03)	0.21
TAC 3m	7.70 (6.93-8.58)	10.35 (7.60-11.95)	0.05
Cr (mg/dl)			
Cr 1s	3.75 (2.03-7.20)	2.43 (1.94-3.12)	0.16
Cr 1m	1.89 (1.66-2.64)	1.60 (1.24-1.77)	0.07
Cr 2m	1.85 (1.61-1.97)	1.41 (1.20-1.87)	0.14
Cr 3m	1.62 (1.42-1.93)	1.48 (1.14-1.79)	0.36
TFGe (ml/min/1,73m²)			
TFGe 1m	39.23 +/- 16.57	49.16 +/-15.74	0.03
TFGe 2m	41.16 +/- 14.36	48.92 +/- 13.95	0.05
TFGe 3m	44.68 +/- 13.99	51.28 +/- 15.48	0.11
Mg (mg/dl)			
Mg 1s	1.95 (1.70-2.18)	1.70 (1.63-2.08)	0.42
Mg 1m	1.50 (1.33-1.68)	1.60 (1.35-1.60)	0.91
Mg 2m	1.60 (1.50-1.70)	1.60 (1.43-1.70)	0.91

Abreviaturas: TAC: niveles de tacrolimus en sangre; Cr: creatinina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; Mg: magnesemia.

En la visita de los tres meses, los pacientes tratados con Envarsus parecen tener un mejor perfil metabólico que aquellos tratados con Prograf (IMC, colesterol total y glucemia basal), así como también una mejor función renal (mayor tasa de filtrado glomerular y menor cociente proteinuria/creatinina). La dosis total acumulada de corticoides (DAC) es casi significativamente mayor en el brazo de Prograf en comparación al de Envarsus (1321 vs. 1195 respectivamente; p-valor: 0,05), muy probablemente relacionado con la mayor tasa de rechazos en este grupo (Prograf: 11,1%; Envarsus: 0; p-valor:0,09). El resto de los parámetros en lo referente a infecciones y controles tensionales no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos (**Tabla 4**).

Tabla 4. Comparación de variables a los 3 meses postrasplante entre el brazo IR-TAC (Prograf) y LCTP (Envarsus).

VARIABLE	IR-TAC (PROGRAF) (n=27)	LCTP (ENVARUSUS) (n=25)	P-VALOR
IMC (Kg/m ²)	28.34 ± 4.64 (N=26)	26.02 ± 3.71 (N=24)	0.06
Colesterol total (mg/dl)	192.63 ± 38.52 (N=24)	176.96 ± 40.17 (N=23)	0.18
HDL col (mg/dl)	52.04 ± 15.24 (N=23)	53.87 ± 16.92 (N=23)	0.70
LDL col (mg/dl)	109.45 ± 32.16 (N=20)	99.64 ± 33.63 (N=22)	0.34
Triglicéridos (mg/dl)	132 (101-170)	116 (100.50-143.50)	0.36
Estatinas post 3m (%) Sí)	9/26=34.6%	12/25=48%	0.33
Glucemia 3m = SOG t0 (mg/dl)	93.81 ± 10.97	89.76 ± 13.89	0.25
DAC total (mg/día)	1321.25 (1189.38-1561.25)	1195 (1173.75-1270)	0.05
TAC (ng/ml)	7.70 (6.93-8.58)	10.35 (7.60-11.95)	0.05
Rechazo (%) sí)	3/27=11.1%	0%	0.09
TFGe (ml/min/1,73m ²)	44.68 ± 13.99	51.28 ± 15.48	0.11
Cr (mg/dl)	1.62 (1.42-1.93)	1.48 (1.14-1.79)	0.36
Prot/Cr (mg/gr)	153.62 (140.73-224.78)	146.73 (121.29 (178.58)	0.90
CMV (% Infección)	2/25=8%	2/25=8%	1
BKV (% Viremia significativa)	0%	1/25=4%	0.31
MAPA sist vig (mmHg)	129.60 ± 12.55 (N=25)	129.84 ± 12.78	0.95
MAPA sist noct (mmHg)	124.68 ± 13.19 (N=25)	129.48 ± 16.92	0.27
MAPA diast vigil (mmHg)	79.92 ± 8.11 (N=25)	80.48 ± 8.61	0.81

MAPA diast noct (mmHg)	75.32 ± 8.46 (N=25)	77.80 ± 8.75	0.31
-------------------------------	---------------------	--------------	------

Abreviaturas: IMC: Índice de masa corporal; HDL col: colesterol de alta densidad; LDL: colesterol de baja densidad; SOG: sobrecarga oral de glucosa; DAC: dosis acumulada de corticoides; TAC: niveles de tacrolimus en sangre; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; Cr: creatinina; Prot/Cr: cociente proteinuria/creatinina; CMV: citomegalovirus; BKV: virus BK; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.

En general, el control glucémico durante todo el estudio parece ser mejor en los pacientes tratados con Envarsus, presentando dicho grupo glucemias basales inferiores en cada visita, sin llegar a suponer diferencias estadísticamente significativas. A su vez, se objetivaron mejores resultados en la sobrecarga oral de glucosa (SOG) t120 (Prograf: 130,50; Envarsus: 125,50; p-valor: 0,53), además de unos niveles de glucemia a los 30 minutos significativamente inferiores en el grupo Envarsus (**Figura 7**). Tanto ISI como IGI fueron superiores en el brazo Envarsus, sin presentar diferencias significativas entre ambos grupos (**Tabla 5**).

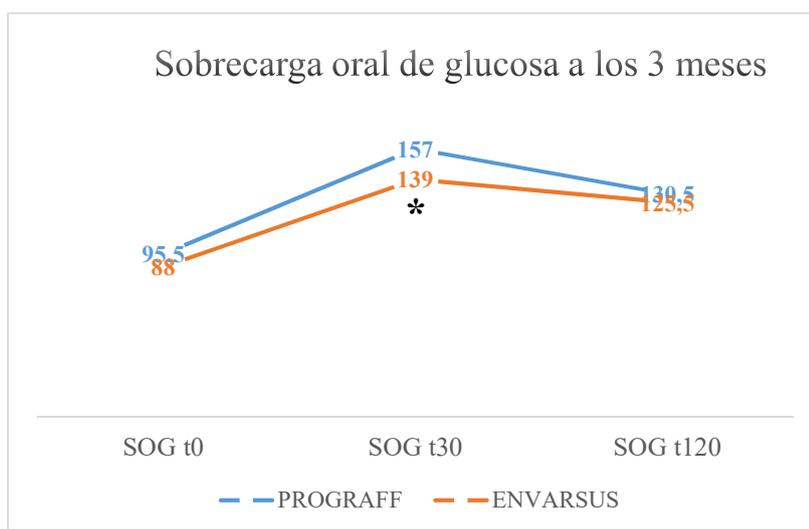


Figura 7. Comparación de los niveles de glucemia (mg/dl) en el test de sobrecarga oral de glucosa a los 3 meses postrasplante en el brazo IR-TAC (Prograf) y LCTP (Envarsus), a los 0, 30 y 120 minutos. *Abreviaturas:* SOG: sobrecarga oral de glucosa; * P-valor: 0,02

Tabla 5. Comparación de los niveles de glucemia durante los primeros tres meses postrasplante, niveles de glucemia en la sobrecarga oral de glucosa y niveles de insulina en sangre a los 3 meses postrasplante a los 0, 30 y 120 minutos, medición del índice de sensibilidad a la insulina e índice insulinogénico a los 3 meses postrasplante e incidencia de las distintas alteraciones del metabolismo de la glucosa a los 3 meses postrasplante entre el brazo IR-TAC (Prograf) y LCTP (Envarsus).

VARIABLE	IR-TAC (PROGRAF) (n=27)	LCTP (ENVARUSUS) (n=25)	P-VALOR
Glucemias (mg/dl)			
Glucemia 1s	106.50 (96.75-116)	100 (94.25-121.75)	0.88
Glucemia 1m	90 (84.50-98.25)	89.50 (86-99.75)	0.69
Glucemia 2m	100 (88.25-112.50)	89 (85.25-105)	0.68
Glucemia 3m = SOG t0	95.50 (87.75-104.25)	88 (78.50-96.25)	0.24
SOG 3 meses (mg/dl) e Insulina 3 meses (mcU/ml)			
SOG t0	95.50 (87.75-104.25)	88 (78.50-96.25)	0.24
SOG t30	157 (138-178.50)	139 (123.50-155.75)	0.02 (0.02 unilat)
SOG t120	130.50 (108.25-170.25)	125.50 (100-196)	0.53
Insulina 0mins	7.95 (5.25-10.43)	6.90 (5.05-10)	0.84
Insulina 30mins	25.35 (13.95-41.23)	23.70 (8.45-47.23)	0.67 (0.69 unilat)
Insulina 120mins	32.35 (11.03-45.58)	27.90 (3.80-44.73)	0.32
Índices			
ISI	7.57 (4.56-8.70)	9.22 (6.61-10.46)	
IGI	46.65 (19.10-68.90)	47.87 (24.46-172.78)	0.96
AHG			
T. Normal	11/27=40.7%	14/25=56%	0.49
IG	3/27= 11.1%	1/25=4%	0.49
GBA	8/27=29.6%	4/25=16%	0.49
DMO	3/27=11.1%	5/25=20%	0.49
DMPT	2/27=7.4%	1/25=4%	0.49

Abreviaturas: SOG: sobrecarga oral de glucosa; ISI: índice de sensibilidad a la insulina; IGI: índice insulinogénico; INS: insulina; ADO: antidiabético oral; AHG: alteración de los hidratos de carbono; T. Normal: tolerancia normal; IG: intolerancia a la glucosa; GBA: glucosa basal alterada; DMO: diabetes mellitus oculta; DMPT: diabetes mellitus postrasplante.

Teniendo en cuenta al total de pacientes que completaron el estudio con el fármaco a los 3 meses (Prograf: N=27; Envarsus: N=25), aquellos tratados con Envarsus presentaban un porcentaje mayor de tolerancia normal a los hidratos de carbono (Prograf: 40,7%; Envarsus: 56%), menor porcentaje de prediabetes (GBA + IG) (Prograf: 40,7%; Envarsus: 20%) y similar porcentaje de diabetes (DMO + DMPT) (Prograf: 18,5%; Envarsus: 24%) (Tabla 5) (Figura 8).

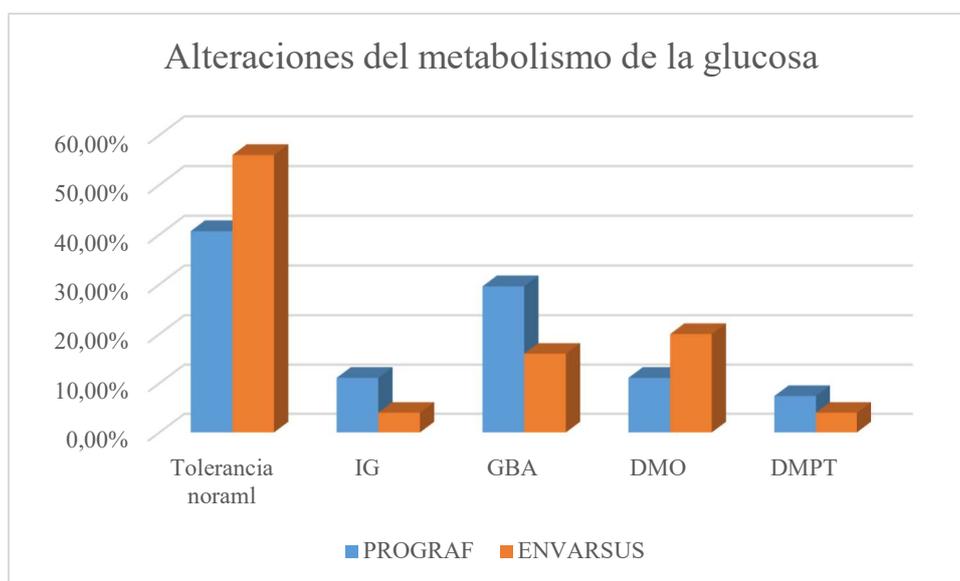


Figura 8. Comparación de la incidencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa a los 3 meses postrasplante entre el brazo IR-TAC (Prograf) y LCTP (Envarsus), incluyendo a la totalidad de los pacientes que completaron el estudio. **Abreviaturas:** IG: intolerancia a la glucosa; GBA: glucosa basal alterada; DMO: diabetes mellitus oculta; DMPT: diabetes mellitus postrasplante.

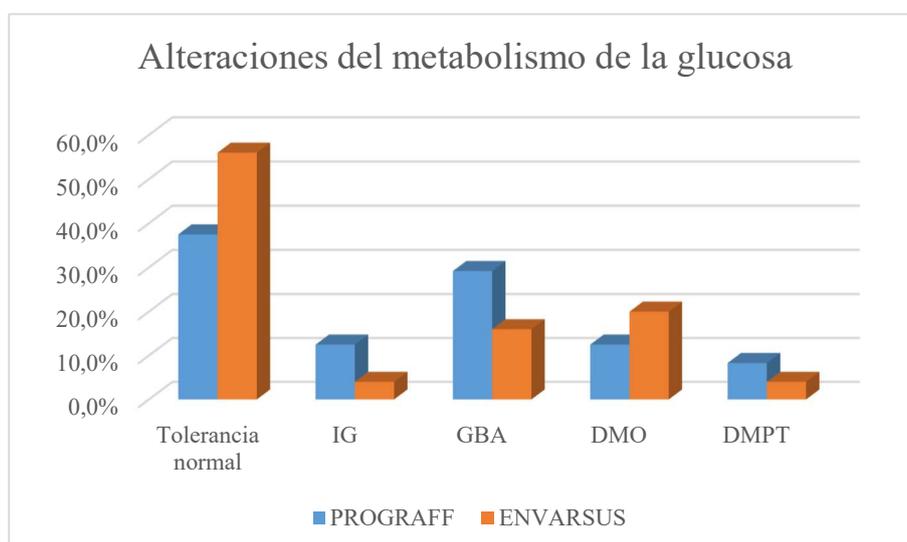
Dado que el brazo Prograf mostró una mayor tasa de Rechazo Agudo del injerto y, por consiguiente, una mayor DAC, al realizar un subanálisis que excluye aquellos pacientes que presentaron Rechazo Agudo, se observa que la DAC es similar entre ambos grupos (Prograf: 1291,25; Envarsus: 1195; p-valor: 0,12). En relación al perfil hidrocarbonado, la tendencia de presentar un mejor control glucémico se mantiene en

los pacientes tratados con Envarsus, presentando un mayor porcentaje de tolerancia normal a los hidratos de carbono (Prograf: 37,5%; Envarsus: 56%), menor porcentaje de prediabetes (GBA + IG) (Prograf: 41,7%; Envarsus: 20%) y similar porcentaje de diabetes (DMO + DMPT) (Prograf: 21%; Envarsus: 24%) (**Tabla 6**) (**Figura 9**).

Tabla 6. Comparación del índice de masa corporal, dosis acumulada de corticoides e incidencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa a los 3 meses postrasplante entre el brazo IR-TAC (Prograf) y LCTP (Envarsus), excluyendo a los pacientes que presentaron Rechazo Agudo.

VARIABLE	IR-TAC (PROGRAF) (n=24)	LCTP (ENVARBUS) (n=25)	P-VALOR
IMC t0 (Kg/m ²)	28.49 ± 4.34	25.53 ± 4.19	0.19
IMC t3m (Kg/m ²)	28.33 ± 4.63 (n=23)	26.02 ± 3.71 (n=24)	0.07
DAC total (mg/día)	1291.25 (1180.63-1406.25)	1195 (1180-1262.50)	0.12
T. Normal	9/24=37.5%	14/25=56%	0.45
IG	3/24=12.5%	1/25=4%	0.45
GBA	7/24=29.2%	4/25=16%	0.45
DMO	3/24=12.5%	5/25=20%	0.45
DMPT	2/24=8.3%	1/25=4%	0.45

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; DAC: dosis acumulada de corticoides; TAC: niveles de tacrolimus en sangre; T. Normal: tolerancia normal; IG: intolerancia a la glucosa; GBA: glucosa basal alterada; DMO: diabetes mellitus oculta; DMPT: diabetes mellitus postrasplante.



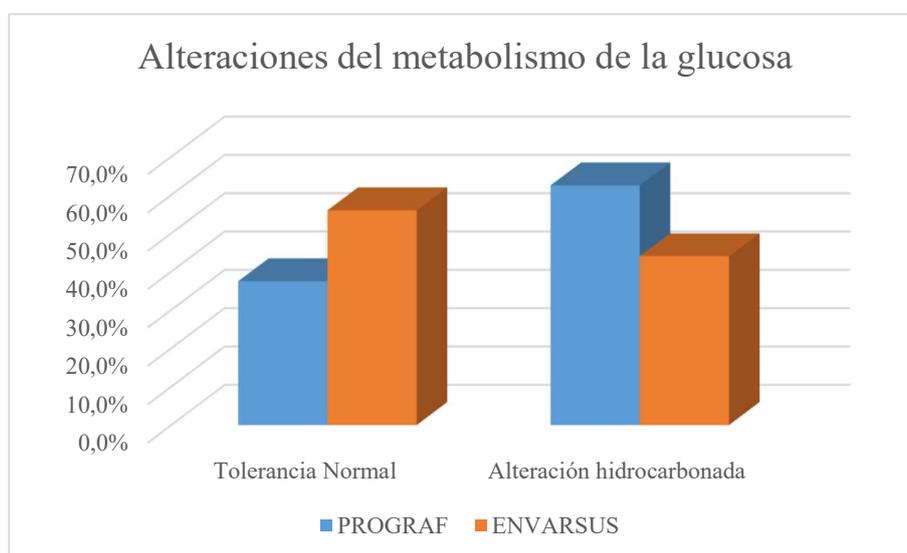
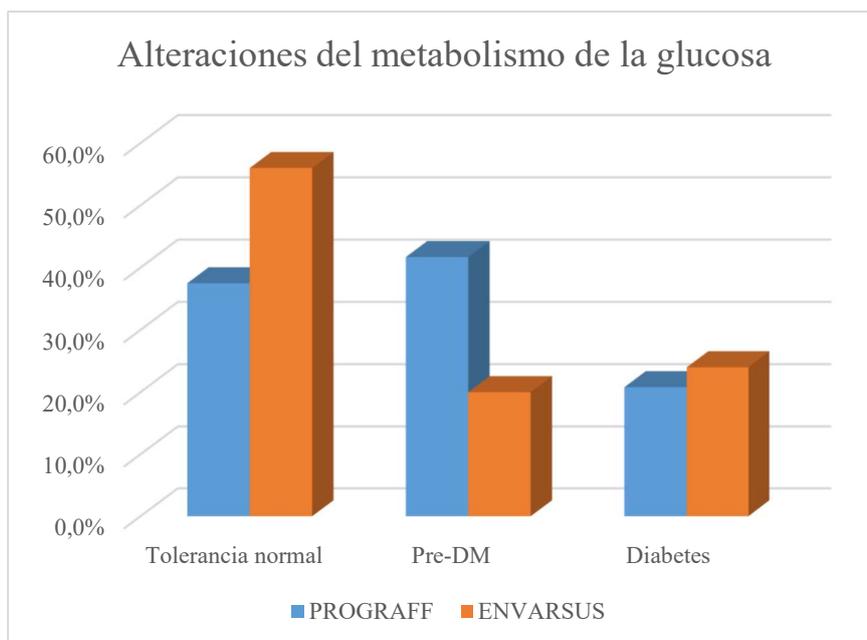


Figura 9. Comparación de la incidencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa a los 3 meses postrasplante entre el brazo IR-TAC (Prograf) y LCTP (Envarsus), excluyendo a los pacientes que presentaron Rechazo Agudo. **Abreviaturas:** IG: intolerancia a la glucosa; GBA: glucosa basal alterada; DMO: diabetes mellitus oculta; DMPT: diabetes mellitus postrasplante.

Por otro lado, como los pacientes del grupo Prograf tenían un mayor IMC pretrasplante, se llevó a cabo un subanálisis seleccionando a los pacientes sin Rechazo Agudo y con IMC pretrasplante ≤ 30 (Tabla 7) y, tal y como se observa en el Figura 10, se siguen manteniendo las diferencias en prediabetes/DMPT a favor de LCTP (Envarsus), a pesar de haberse igualado el IMC basal (Prograf: $25,4 \pm 2,5 \text{ Kg/m}^2$; Envarsus: $24,13 \pm 2,8 \text{ Kg/m}^2$).

Tabla 7. Comparación del índice de masa corporal basal e incidencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa a los 3 meses postrasplante entre el brazo IR-TAC (Prograf) y LCTP (Envarsus), excluyendo a los pacientes que presentaron Rechazo Agudo e IMC >30

VARIABLE	IR-TAC (PROGRAF) (N=14)	LCTP (ENVARUSUS) (N=21)	P-VALOR
IMC t0 (Kg/m ²)	25.44 ± 2.54	24.13 ± 2.80	0.17
Tolerancia normal	6/14=42.9%	12/21=57.1%	0.63
GBA	3/14=21.4%	1/21=4.8%	0.63
IG	5/14=35.7%	2/21=9.5%	0.63
DMO	0	5/21=23.8%	0.63
DMPT	0	1/21=4.8%	0.63

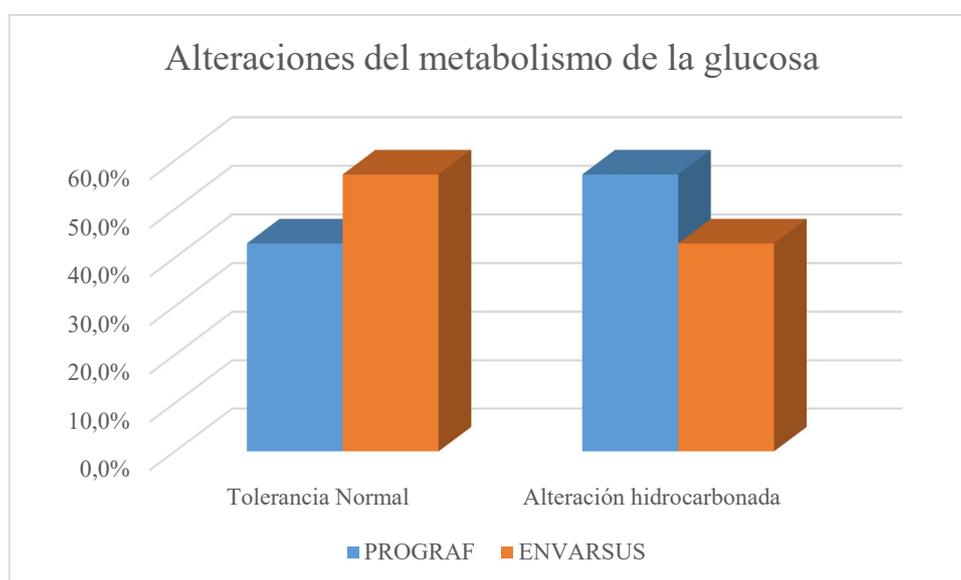


Figura 10. Comparación de la incidencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa a los 3 meses postrasplante entre el brazo IR-TAC (Prograf) y LCTP (Envarsus), excluyendo a los pacientes que presentaron Rechazo Agudo e IMC >30. **Abreviaturas:** IMC: Índice de masa corporal.

8. DISCUSIÓN

El empleo generalizado del Tacrolimus (TAC) como inmunosupresor principal en el trasplante de órganos sólidos y, en este caso, renal, supone un elevado riesgo para desarrollar diabetes mellitus postrasplante (DMPT), el cual parece potenciarse en aquellos sujetos que presentan un perfil de insulinoresistencia antes del trasplante (8, 23). Bajo esta premisa, y ante la ausencia de estudios previos en pacientes de riesgo, se desarrolla este ensayo clínico piloto para explorar si la farmacocinética de la formulación LCTP (Envarsus) de una administración al día (menor C_{max} y V_{max} , mayor

T_{max}) reduce la toxicidad sobre la célula beta pancreática con respecto a la formulación IR-TAC (Prograf).

Los grupos eran comparables basalmente excepto que, por azar, el Grupo Prograf mostró un mayor IMC (**Tabla 2**). El resto de variables basales (edad, historia familiar, PQR; Tabla 2) y postrasplante (magnesemia, estatinas e infecciones; **Tablas 3 y 4**) eran comparables en ambos grupos.

Tras tres meses de tratamiento, los sujetos tratados con Prograf muestran una tendencia a presentar una mayor alteración del perfil metabólico (IMC, colesterol total y glucemia basal) en relación a los sujetos tratados con Envarsus (**Tabla 4**), lo que sugiere que la farmacocinética de Prograf, con un V_{max} más alto y precoz, parece ser más proclive a desregular el metabolismo hidrocarbonado, así como también lipídico, con respecto a la formulación Envarsus en pacientes de riesgo (con fenotipo de insulinoresistencia).

A lo largo del seguimiento, los niveles valle de TAC se mantuvieron ligeramente superiores con Envarsus; hallazgo farmacocinético que comparte nuestro estudio con Jacobson et al. (35), mostrando únicamente una elevación significativamente superior a los tres meses (**Figura 11**). Ello puede explicarse debido a una mayor ralentización en la eliminación/metabolismo del TAC en la formulación Envarsus. Lo destacable es que esto puede haber favorecido la menor incidencia de Rechazo Agudo observada en el grupo Envarsus.

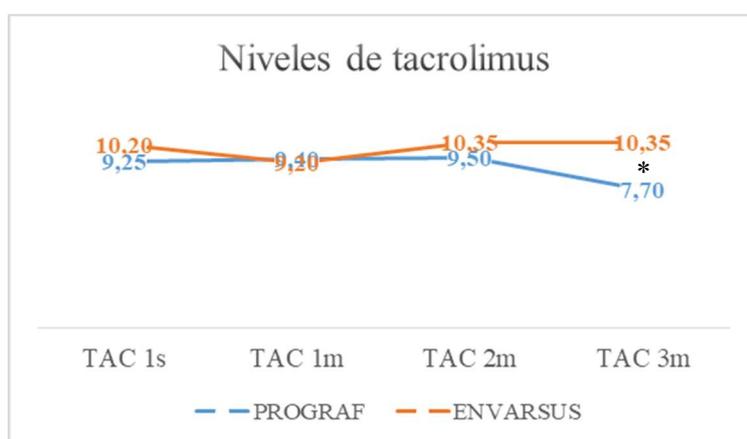


Figura 11. Comparación de los niveles de Tacrolimus (ng/ml) en sangre en la 1ª semana, 1º, 2º y 3º mes postrasplante. **Abreviaturas:** TAC: Tacrolimus; * P-valor: 0,05.

Este estudio también parece demostrar una menor incidencia de prediabetes/DMPT en los pacientes tratados con Envarsus (diferencia del 18,5%) (**Figura 8**), siendo esta diferencia más notoria en la incidencia de la prediabetes (Prograf: 40%; Envarsus: 20%). Por su parte, la curva de sobrecarga oral de glucosa (SOG) de Envarsus muestra glucemias constantemente inferiores en todos los puntos, siendo dicha diferencia significativa a los 30 minutos (**Figura 7**). Todo ello parece confluir en que la farmacocinética más uniforme del Envarsus, sin una reducción en el nivel de exposición al mismo, sino igual, y en ocasiones, superior, parece dañar menos a las células pancreáticas en pacientes de riesgo.

La mayor exposición al TAC por parte del Envarsus y, por tanto, la mayor protección del injerto que ello le confiere, puede explicar el hecho de que en el brazo Prograf haya más rechazos que en el de Envarsus (3 vs. 0 respectivamente). Dada esta mayor tasa de rechazos, el brazo Prograf tuvo una dosis acumulada de corticoides (DAC) superior, lo cual podría condicionar, a priori, unos peores resultados en el metabolismo hidrocarbonado. Tras realizar un subanálisis en el que se excluyeron a los casos que presentaron Rechazo Agudo, las diferencias de incidencia de prediabetes/DMPT se mantuvieron a favor del Envarsus (15%), siendo la DAC similar.

Por otro lado, además de tener más Rechazos Agudos, los sujetos del brazo Prograf mostraron un IMC basal superior que los del brazo Envarsus. Por ello, se realizó un subanálisis de los pacientes sin rechazo y con un $IMC \leq 30$; con ello se pretendía eliminar las diferencias en la DAC y en el IMC basal, objetivándose que las diferencias en la incidencia de prediabetes/DMPT se siguen manteniendo a favor del Envarsus. Esto sugiere que el efecto beneficioso del Envarsus en reducir la tasa incidencia de prediabetes/DMPT es independiente de la DAC y del IMC basal.

El efecto inmunosupresor del Envarsus, aparentemente más seguro, combinado con un menor poder diabetogénico, proporcionan a esta formulación de TAC una superioridad con respecto al Prograf, aunque es necesario llevar a cabo un ensayo clínico con suficiente potencia estadística para demostrarlo. Para las diferencias en prediabetes/DMPT observadas en este estudio, para un α de 0,05 y una β del 80% (potencia estadística), más un 10% de pérdidas, haría falta reclutar un total de 90 pacientes por brazo para poder confirmar la hipótesis del estudio (<http://www.imim.es/ofertadeserveis/software-public/granmo/>).

Los sujetos tratados con Envarsus presentan un menor porcentaje de función renal retrasada (FRR), sin guardar relación con el tiempo de isquemia fría (TIF) ni con la condición de donante en asistolia controlada (**Tabla 2**). Ello puede estar relacionado con el uso de una dosis de carga pretrasplante en los sujetos tratados con Prograf (protocolo asistencial del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias), mientras que el Envarsus se inicia en las primeras 24 horas postrasplante. Probablemente, esta menor incidencia de FRR, sea la responsable de la mejor evolución de la función renal en los sujetos tratados con Envarsus, analizada a partir de los niveles de creatinina en sangre y de la tasa de filtrado glomerular estimado (**Tabla 3**).

Por otro lado, no observamos diferencias entre grupos de otras variables secundarias del estudio como el control de la HTA o la dislipidemia.

Este estudio contó con varias limitaciones, entre ellas, el tamaño muestral limitado, propio de un diseño exploratorio. Al no existir datos en la literatura sobre la incidencia de prediabetes/DMPT con ambas formulaciones de TAC, en pacientes de riesgo diagnosticados con SOG, se optó por realizar un estudio piloto que fuera factible. Finalmente, hemos observado que “la señal” va en la dirección de nuestra hipótesis, por lo que creemos que existe soporte para realizar un nuevo ensayo clínico confirmatorio.

Por otro lado, al no estar incluida en el estudio una biopsia de protocolo al final del estudio, no se pudo confirmar que la diferencia de función renal entre grupos se tradujera en diferencias de inflamación o lesiones de cronicidad en el injerto.

Finalmente, el ensayo incluyó un estudio farmacocinético de ambas formulaciones, realizado antes del alta del implante del injerto. Sus resultados se están realizando en la actualidad.

9. CONCLUSIONES

En pacientes de riesgo, la formulación de Tacrolimus (TAC) de liberación prolongada con tecnología MeltDose (LCTP; Envarsus; una dosis/día) muestra, con respecto a la formulación de liberación inmediata (IR-TAC; Prograf; dos dosis/día), una tendencia a reducir la frecuencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa, especialmente de prediabetes.

Los pacientes sometidos al tratamiento con Envarsus, muestran una menor tasa de Rechazo Agudo del injerto, muy probablemente condicionado por una ligera mayor exposición a TAC.

La menor incidencia de Rechazo Agudo, combinada con un mejor perfil de alteraciones del metabolismo de la glucosa con la formulación de liberación prolongada Envarsus, invita a confirmar estos hallazgos mediante un Ensayo Clínico con suficiente potencia estadística. En base a nuestros resultados, haría falta reclutar 90 pacientes por brazo.

La incidencia de FRR fue inferior y la función renal mejor en el grupo tratado con Envarsus. La forma de inicio del TAC (antes vs primeras 24 horas del trasplante) explica, en parte, esta diferencia.

10. ¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?

Durante la realización de este trabajo, he podido poner en práctica el método científico que, en cursos anteriores, únicamente abordábamos desde la teoría. Para ello, la búsqueda bibliográfica en fuentes como Pubmed, ha sido crucial para saber el conocimiento del que parte la comunidad científica sobre el tema que abordo en este trabajo, para posteriormente plantear la duda de qué información falta dentro de todo ese conocimiento. Además, he aprendido a discriminar la información que me es útil para la hipótesis que planteo, de la que no lo es, y para ello, la interpretación de los resultados de los distintos artículos que he leído me ha servido para estudiar la forma en la que debía analizar mis propios resultados.

Destacar mi curva de aprendizaje en el análisis estadístico, pues partía de conocimientos prácticamente olvidados del primer curso de bioestadística, y ha sido gracias al trabajo de fin de grado que he podido comprender toda aquella teoría gracias a la práctica.

Por último y, quizás, lo más gratificante de todo, sea el haber aportado un poco más de conocimiento acerca de la inmunosupresión en los pacientes trasplantados de riñón, con el fin de poder mejorar su calidad de vida y disminuir la incidencia de las complicaciones a largo plazo que ello puede suponer.

11. REFERENCIAS

1. Jenssen TG. Prediabetes after kidney transplantation—a reason to worry? *Kidney Int.* 2019 Dec;96(6):1280–2.
2. Rodríguez-Rodríguez AE, Porrini E, Hornum M, Donate-Correa J, Morales-Febles R, Khemlani Ramchand S, et al. Post-Transplant Diabetes Mellitus and Prediabetes in Renal Transplant Recipients: An Update. *Nephron.* 2021;145(4):317–29.
3. Sharif A, Hecking M, de Vries APJ, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings From an International Consensus Meeting on Posttransplantation Diabetes Mellitus: Recommendations and Future Directions. *American Journal of Transplantation.* 2014 Sep;14(9):1992–2000.
4. Porrini EL, Díaz JM, Moreso F, Delgado Mallén PI, Silva Torres I, Ibernón M, et al. Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2016 Mar;31(3):495–505.
5. Eide IA, Halden TAS, Hartmann A, Dahle DO, Åsberg A, Jenssen T. Associations Between Posttransplantation Diabetes Mellitus and Renal Graft Survival. *Transplantation.* 2017 Jun;101(6):1282–9.
6. Sinangil A, Celik V, Barlas S, Koc Y, Basturk T, Sakaci T, et al. The incidence of new onset diabetes after transplantation and related factors: Single center experience. *Nefrología.* 2017 Mar;37(2):181–8.
7. Conte C, Secchi A. Post-transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention. *Acta Diabetol.* 2018 Aug 4;55(8):763–79.
8. Torres Ramírez A, Rodríguez Rodríguez AE, Porrini E. Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología. *Diabetes tras el Trasplante Renal.*
9. Ponticelli C, Favi E, Ferrareso M. New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation. *Medicina (B Aires).* 2021 Mar 8;57(3):250.
10. Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A, Hjelmæsæth J, Leivestad T, Bergrem H, et al. Undiagnosed Diabetes in Kidney Transplant Candidates. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2010 Apr;5(4):616–22.
11. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, Braun L, Heibel F, Moreau F, et al. Incidence and Risk Factors of Glucose Metabolism Disorders in Kidney Transplant Recipients: Role of Systematic Screening by Oral Glucose Tolerance Test. *Transplantation.* 2011 Apr 15;91(7):757–64.
12. Midtvedt K, Hjelmæsæth J, Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, et al. Insulin Resistance after Renal Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2004 Dec;15(12):3233–9.

13. Quintana-Pérez J, García-Dolores F, Valdez-Guerrero A, Alemán-González-Duhart D, Arellano-Mendoza M, Rojas Hernández S, et al. Modeling type 2 diabetes in rats by administering tacrolimus. *Islets*. 2022 Dec 31;14(1):114–27.
14. Porrini E, Delgado P, Alvarez A, Cobo M, Perez L, Gonzalez-Posada JM, et al. The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007 Jan 8;23(4):1436–41.
15. Rodriguez-Rodriguez AE, Triñanes J, Velazquez-Garcia S, Porrini E, Vega Prieto MJ, Diez Fuentes ML, et al. The Higher Diabetogenic Risk of Tacrolimus Depends on Pre-Existing Insulin Resistance. A Study in Obese and Lean Zucker Rats. *American Journal of Transplantation*. 2013 Jul;13(7):1665–75.
16. Penfornis A, Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab*. 2006 Dec;32(5):539–46.
17. Rodriguez-Rodriguez AE, Donate-Correa J, Rovira J, Cuesto G, Luis-Ravelo D, Fernandes MX, et al. Inhibition of the mTOR pathway: A new mechanism of β cell toxicity induced by tacrolimus. *American Journal of Transplantation*. 2019 Dec;19(12):3240–9.
18. Sales CH, Pedrosa L de FC. Magnesium and diabetes mellitus: Their relation. *Clinical Nutrition*. 2006 Aug;25(4):554–62.
19. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Oral Magnesium Supplementation Improves Insulin Sensitivity and Metabolic Control in Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes Care*. 2003 Apr 1;26(4):1147–52.
20. Delva P, Degan M, Pastori C, Faccini G, Lechi A. Glucose-induced alterations of intracellular ionized magnesium in human lymphocytes. *Life Sci*. 2002 Sep;71(18):2119–35.
21. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. β -Cell Function in Subjects Spanning the Range from Normal Glucose Tolerance to Overt Diabetes: A New Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jan;90(1):493–500.
22. DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Preservation of β -Cell Function: The Key to Diabetes Prevention. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug;96(8):2354–66.
23. Chowdhury TA. Post-transplant diabetes mellitus. *Clinical Medicine*. 2019 Sep 17;19(5):392–5.
24. Boudreaux jp, mchugh l, canafax dm, ascher n, sutherland der, payne w, et al. the impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients. *transplantation*. 1987 sep;44(3):376–80.

25. Revanur VK, Jardine AG, Kingsmore DB, Jaques BC, Hamilton DH, Jindal RM. Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2001 Apr;15(2):89–94.
26. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev*. 2016 Feb 1;37(1):37–61.
27. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2005 Jun;67(6):2415–21.
28. Porrini E, Díaz JM, Moreso F, Lauzurrica R, Ibernón M, Torres IS, et al. Prediabetes is a risk factor for cardiovascular disease following renal transplantation. *Kidney Int*. 2019 Dec;96(6):1374–80.
29. Torres A, Hernández D, Moreso F, Serón D, Burgos MD, Pallardó LM, et al. Randomized Controlled Trial Assessing the Impact of Tacrolimus Versus Cyclosporine on the Incidence of Posttransplant Diabetes Mellitus. *Kidney Int Rep*. 2018 Nov;3(6):1304–15.
30. Ramirez SC, Maaske J, Kim Y, Neagu V, DeLange S, Mazhari A, et al. The Association Between Glycemic Control and Clinical Outcomes after Kidney Transplantation. *Endocrine Practice*. 2014 Sep;20(9):894–900.
31. Standards of Medical Care in Diabetes—2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*. 2018 Jan 1;36(1):14–37.
32. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jul 28;375(4):323–34.
33. Tremblay S, Nigro V, Weinberg J, Woodle ES, Alloway RR. A Steady-State Head-to-Head Pharmacokinetic Comparison of All FK-506 (Tacrolimus) Formulations (ASTCOFF): An Open-Label, Prospective, Randomized, Two-Arm, Three-Period Crossover Study. *American Journal of Transplantation*. 2017 Feb;17(2):432–42.
34. Budde K, Bunnapradist S, Grinyo JM, Ciechanowski K, Denny JE, Silva HT, et al. Novel Once-Daily Extended-Release Tacrolimus (LCPT) Versus Twice-Daily Tacrolimus in De Novo Kidney Transplants: One-Year Results of Phase III, Double-Blind, Randomized Trial. *American Journal of Transplantation*. 2014 Dec;14(12):2796–806.
35. Jacobson PA, Oetting WS, Brearley AM, Leduc R, Guan W, Schladt D, et al. Novel Polymorphisms Associated With Tacrolimus Trough Concentrations: Results From a Multicenter Kidney Transplant Consortium. *Transplantation*. 2011 Feb 15;91(3):300–8.

36. Kamar N, Cassuto E, Piotti G, Govoni M, Ciurlia G, Geraci S, et al. Pharmacokinetics of Prolonged-Release Once-Daily Formulations of Tacrolimus in De Novo Kidney Transplant Recipients: A Randomized, Parallel-Group, Open-Label, Multicenter Study. *Adv Ther.* 2019 Feb 14;36(2):462–77.
37. Fariña-Hernández A, Marrero-Miranda D, Perez-Carreño E, De Vera-Gonzalez A, González A, Acosta-Sorensen C, et al. Pretransplant evaluation and the risk of glucose metabolic alterations after renal transplantation: a prospective study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2023 Feb 28;38(3):778–86.
38. Trofe-Clark J, Brennan DC, West-Thielke P, Milone MC, Lim MA, Neubauer R, et al. Results of ASERTAA, a Randomized Prospective Crossover Pharmacogenetic Study of Immediate-Release Versus Extended-Release Tacrolimus in African American Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Kidney Diseases.* 2018 Mar;71(3):315–26.

12. ANEXO I. AUTORIZACIÓN ENSAYO AEMPS



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO
Área de Ensayos Clínicos

Referencia: MUH/CLIN/EC

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

DESTINATARIO: Hospital Universitario de Canarias
Ofra s/n
38320 La Laguna (España)

DATOS DE LA SOLICITUD

Solicitud de autorización del Ensayo clínico N° EudraCT 2017-000718-52 y título EFICACIA DE LA NUEVA FORMULACION DE TACROLIMUS DE UNA DOSIS DIARIA LCTP (ENVARUS®) PARA PREVENIR LA DIABETES POST-TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES DE RIESGO: UN ESTUDIO PILOTO RANDOMIZADO, CONTROLADO Y ABIERTO.

Promotor: Hospital Universitario de Canarias
Ofra s/n
38320 La Laguna (España)

Fecha de solicitud válida: 25/03/2017

Una vez evaluada la solicitud de autorización de ensayo clínico previamente indicada, se considera que cumple con los requisitos indicados en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos y demás legislación aplicable*.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

AUTORIZAR el ensayo clínico solicitado.

CALIFICAR el ensayo, como ensayo clínico de bajo nivel de intervención.

* Texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio. Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se aprueba su Estatuto".

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Localizador: 65GLXZFE54
Fecha de la firma: 09/05/2017

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO
smhaem@aemps.es

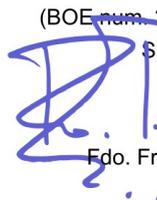
Página 1 de 2

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 91 8225073
Fax: 91 8225043



Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en los artículos 123 y 124 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS
P.A. (Artículo 14.4 del Estatuto de la Agencia aprobado por Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre.)
(BOE num. 229, de 23 de septiembre de 2011)


SECRETARIO GENERAL

Edo. Francisco Javier Muñoz Aizpuru

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Localizador: 65GLXZFE54

Fecha de la firma: 09/05/2017

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO

Página 2 de 2

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 918225073
Fax: 918225043

smhaem@aemps.es

13. ANEXO II. DICTAMEN DEL CEIM CHUC



Servicio
Canario de la Salud

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

Servicio
Canario de la Salud
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

- 3 MAY 2017

COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA - C.E.I.C.
ENVIADO RECIBIDO



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Doña. Consuelo Rodríguez Jiménez, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario de Canarias

CERTIFICA

Que este Comité, en la reunión celebrada el 27/04/2017 ha evaluado la propuesta del promotor para que se realice el ensayo clínico:

Eficacia de la nueva formulación de Tacrolimus de una dosis diaria LCTP (Envarsus®) para prevenir la diabetes post-trasplante renal en pacientes de riesgo: un estudio piloto randomizado, controlado y abierto.

Nº EudraCT: 2017-000718-52 CÓDIGO: DMPT-17

PROMOTOR: Dr. Armando Torres Ramírez

VERSIÓN DEL PROTOCOLO: Versión 1.0, de 24 de febrero de 2017

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO: Versión 1.0, de 9 de marzo de 2017

Que este Comité ha realizado la evaluación de la **parte I** de la solicitud de autorización del ensayo, ha valorado las respuestas del promotor a las aclaraciones solicitadas y ha transmitido a la Agencia Española de medicamentos su opinión final sobre la parte I.

Que este Comité ha realizado la evaluación de la **parte II** de la solicitud de autorización del ensayo, de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 1090/2015 y en el art 7 del reglamento (UE) 536/2014 y considerando que:

- El procedimiento para obtener el consentimiento informado (incluyendo las hojas de información al sujeto de ensayo y consentimientos informados mencionados en el encabezamiento), y el plan de reclutamiento de sujetos previsto son adecuados y cumplen con los requisitos para la obtención del consentimiento informado previstos en el capítulo II del Real Decreto 1090/2015.
- Las compensaciones previstas a los participantes son adecuadas, así como las previsiones de indemnización por daños y perjuicios que pueda sufrir el participante.
- El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- El uso futuro de las muestras biológicas obtenidas durante el ensayo se adecua a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.
- Para la realización del ensayo se consideran adecuados los centros e investigadores previstos en el anexo II a este dictamen, teniendo en cuenta las declaraciones de idoneidad emitidas por el promotor y por los responsables de las instituciones correspondientes.



Servicio
Canario de la Salud

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS



Que este Comité decidió emitir un **DICTAMEN FAVORABLE** en la reunión celebrada el día 27 de Abril de 2017 (acta nº 06/2017).

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 1090/2015 – para que la decisión del citado CEIm sea válida.

Que el CEIm del Hospital Universitario de Canarias, tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición de dicho CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico.

Para que conste donde proceda, lo firmo en La Laguna, a 27 de abril de 2017.



Firmado.: Dra. Consuelo Rodríguez Jiménez
Secretaria del CEIm del Hospital Universitario de Canarias

14. ANEXO III. CERTIFICADO DE INVESTIGADOR COLABORADOR



Dr. Fernando A. Hidalgo Figuerola
Secretario Técnico en funciones del CEIm
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias
(Provincia de Santa Cruz de Tenerife)

CERTIFICA

Que D. Manuel Arturo Prieto López, Estudiante de Medicina de la Universidad de la Laguna (ULL), con DNI 42238911D, participa como Investigador Colaborador en el siguiente ensayo:

Título: **Eficacia de la nueva formulación de Tacrolimus de una dosis diaria LCTP (Envarsus®) para prevenir la diabetes post-trasplante renal en pacientes de riesgo: un estudio piloto randomizado, controlado y abierto.**

Código de protocolo: **DMPT-17**

Investigadora principal: **Dr. ARMANDO TORRES RAMIREZ**

Aprobado por el CEIm del Hospital Universitario de Canarias el 27 de abril de 2017.

Y para que conste a los efectos oportunos, se expide el presente.

Secretario Técnico en funciones del CEIm
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

Este documento ha sido firmado electrónicamente por:	
FERNANDO ALBERTO HIDALGO FIGUEROLA - F.E.A. FARMACOLOGIA CLINICA	Fecha: 28/11/2022 - 14:05:21
En la dirección https://sede.gobiernodecanarias.org/sede/verifica_doc?codigo_nde= puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente: 0QqVvkQ4rPVWpLsrBBTzH6TEL-W6b7bFiN	 
El presente documento ha sido descargado el 28/11/2022 - 14:19:32	

15. ANEXO IV. CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO:

EFICACIA DE LA NUEVA FORMULACION DE TACROLIMUS DE UNA DOSIS DIARIA LCTP (ENVARUSUS®) PARA PREVENIR LA DIABETES POST-TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES DE RIESGO: UN ESTUDIO PILOTO RANDOMIZADO, CONTROLADO Y ABIERTO.

CÓDIGO DEL PROMOTOR: DMPT-17

PROMOTOR: Armando Torres Ramírez

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Armando Torres Ramírez

CENTRO: Hospital Universitario de Canarias, Ofra s/n, Servicio de Nefrología, CP 38320, teléfono de contacto, 922678116,

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello le pedimos que lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

OBJETIVO

El objetivo general del estudio es comparar las dos presentaciones de tacrolimus: Envarsus® y Prograf® y analizar el riesgo de diabetes asociado a estos medicamentos. La hipótesis del estudio es que Envarsus® podría inducir menos diabetes luego del trasplante, pero para demostrar esto necesitamos hacer el presente estudio.

Consentimiento informado del estudio DMPT-17; N EUDRACT: 2017-000718-52, versión 1: 09-03-2017.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Usted ha sido seleccionado para recibir un trasplante renal. Este procedimiento mejorará su calidad de vida y evitará el uso de tratamientos como la diálisis. Un paciente con un trasplante renal debe recibir medicación para evitar el rechazo del trasplante, entre ellas el tacrolimus, que es la medicación de elección hoy en día para prevenir el rechazo agudo del riñón. Al día de hoy no hay una opción mejor que el tacrolimus para prevenir el rechazo. Sin embargo, la medicación contra el rechazo, entre ellas el tacrolimus se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar diabetes luego del trasplante. Las causas del desarrollo de diabetes asociada al tacrolimus no están del todo establecidas, en parte se debe al medicamento y en parte a la presencia de factores de riesgo de diabetes antes del trasplante, como ser la obesidad y los niveles altos de triglicéridos. Usted ha sido seleccionado para participar en este estudio donde nos proponemos estudiar dos formulaciones de tacrolimus, una de liberación inmediata, el Prograf® y la nueva formulación de nombre Envarsus®. La principal diferencia entre ambos es que el tacrolimus de liberación inmediata (Prograf®) se absorbe rápidamente y el de liberación lenta (Envarsus®) se absorbe más lentamente. La ventaja de esta última forma de presentación es que al absorberse más lentamente no llega a tener concentraciones muy altas sobre todo en las primeras horas tras la ingesta y por lo tanto podría tener un menor efecto sobre el metabolismo del azúcar y desarrollar menos diabetes. Las dos presentaciones del tacrolimus están autorizadas para el tratamiento del trasplante renal.

ACTIVIDADES DEL ESTUDIO

Si usted desea participar en el estudio, el día del trasplante se realizará un examen físico detallado y se le informará en profundidad de las características del estudio. Posteriormente, se decidirá al azar qué tipo de medicación va a recibir, o Prograf® o Envarsus®. El resto de la medicación que va a recibir será la habitual en un trasplante renal. El estudio durará 3 meses y se realizarán 4 visitas durante el mismo: al día 7, al mes 1, al mes 2 y al mes 3 del estudio. Además se le realizarán las siguientes pruebas específicas:

(a) el día 7 luego del trasplante, cuando se encuentre aún ingresado en el hospital, una prueba específica para saber las distintas concentraciones de la medicación en sangre. Esta prueba consiste se realizarle seis extracciones de sangre a distintos tiempos, durante un período de 24 horas.

Consentimiento informado del estudio DMPT-17; N EUDRACT: 2017-000718-52, versión 1: 09-03-2017.

(b) al finalizar el estudio se realizará una sobrecarga de glucosa, que es una prueba para diagnosticar la presencia de diabetes. En esta prueba consiste en tomar una bebida muy dulce, para estudiar cómo su organismo responde al azúcar. Se le realizarán tres extracciones de sangre, una antes, otra durante y otra al final de la prueba. La duración total de la prueba será de 2 horas. Esta prueba se realizará sólo si usted no ha desarrollado diabetes durante el estudio.

(c) al finalizar el estudio también se evaluará la función del riñón trasplantado con una prueba muy precisa y exacta, el aclaramiento plasmático del iohexol. Durante la prueba se le inyectará en vena una cantidad muy pequeña de un medicamento (iohexol) y se realizarán entre 5 y 7 extracciones de sangre de muy poca cantidad (3 mililitros).

Esta prueba tiene muy pocos efectos adversos, los únicos descritos son los asociados a la alergia al contraste. Siempre se le preguntará por posible alergias y especialmente por la alergia a los contrastes iodados. Si usted tiene alergia a los métodos de contraste, esta prueba no se le realizará.

Durante el estudio usted será visto y controlado por el servicio de Nefrología, las visitas del estudio coincidirán con las visitas a su médico por lo que no tendrá que venir a visitas extras. No hay un beneficio especial por participar en el estudio, usted será tratado con fármacos que habitualmente se utilizan en el trasplante renal. Su participación en el estudio nos ayudará a entender mejor y a poder prevenir la diabetes que aparece luego del trasplante renal.

En este estudio vamos a incluir a 50 pacientes con sus características. Durante el mismo les solicitaremos con nos comente cualquier inconveniente o problema que tenga para que nos pueda ayudar a estudiar mejor esta enfermedad.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

No hay un beneficio especial por participar en el estudio, usted será tratado con fármacos que habitualmente se utilizan en el trasplante renal. Su participación en el estudio nos ayudará a entender mejor y a poder prevenir la diabetes que aparece luego del trasplante renal. Los fármacos que usted va a recibir para evitar el rechazo del órgano, Envarsus® y Prograf® son fármacos ya comercializados para tal fin. Estos medicamentos son seguros y eficaces para prevenir el rechazo agudo luego del trasplante. Las pruebas que le vamos a realizar durante el estudio: la sobrecarga oral de Consentimiento informado del estudio DMPT-17; N EUDRACT: 2017-000718-52, versión 1: 09-03-2017.

glucosa, la prueba para medir las concentraciones del tacrolimus y la función renal son seguras y eficaces. Sólo podría tener los inconvenientes asociados a las punciones venosas necesarias para las extracciones de sangre.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Si usted no desea participar en el estudio recibirá el tratamiento para evitar el rechazo que ya se utiliza en este centro hospitalario. De todos modos es muy probable que reciba tacrolimus, que es el tratamiento de elección hoy en día del trasplante renal. No se le realizarán las pruebas específicas del estudio. Si desea recibir más información, el médico responsable del estudio le explicará con más detalle todas las dudas que usted pudiera tener.

ADVERTENCIA RELATIVA AL EMBARAZO

Los fármacos que usted va a recibir para el trasplante se han asociado a un mayor riesgo de pérdida de embarazos y de malformaciones en el feto. Por lo tanto, las mujeres embarazadas o en período de lactancia no pueden participar en el estudio. Por otro lado, se deberán tomar medidas anticonceptivas de doble barrera, que incluye el uso de al menos uno de los siguientes métodos tanto en hombres como en mujeres:

- 1.- en mujeres, el uso de anticonceptivos hormonales orales, inyectados o implantados o dispositivo intrauterino o el uso de capuchón oclusivo (diafragma) con gel espermicida.
- 2.- en hombres, el uso de preservativo.

En caso de producirse un embarazo durante su participación en el estudio debe informar a su médico de inmediato para recibir la asistencia médica adecuada.

SEGURO

El Promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente y que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la Consentimiento informado del estudio DMPT-17; N EUDRACT: 2017-000718-52, versión 1: 09-03-2017.

legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor del mismo ha firmado un contrato con el centro donde se va a realizar y con el médico del estudio.

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto especial ya que las visitas programadas del estudio coincidirán las visitas que deberá realizar al hospital normalmente para seguimiento de su trasplante renal. Usted no tendrá que pagar por los medicamentos del estudio.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Consentimiento informado del estudio DMPT-17; N EUDRACT: 2017-000718-52, versión 1: 09-03-2017.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación del estudio. Por lo tanto, ni el investigador ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Título del Estudio: EFICACIA DE LA NUEVA FORMULACION DE TACROLIMUS DE UNA DOSIS DIARIA LCTP (ENVARUSUS®) PARA PREVENIR LA DIABETES POST-TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES DE RIESGO: UN ESTUDIO PILOTO RANDOMIZADO, CONTROLADO Y ABIERTO.

Fecha:

Yo (Nombre y Apellidos):

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Consentimiento informado del estudio DMPT-17; N EUDRACT: 2017-000718-52, versión 1: 09-03-2017.

- Accedo a que las muestras de sangre obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad renal no previstos en el protocolo actual (quedando excluidos los análisis genéticos, siempre y cuando no formen parte de los objetivos del estudio):

SI NO

Firma del Paciente

Firma del Investigador

Nombre del paciente:

Nombre del Investigador:

Consentimiento informado del estudio DMPT-17; N EUDRACT: 2017-000718-52, versión 1: 09-03-2017.

Hoja de Consentimiento de Participante ante testigos

Título del Estudio: EFICACIA DE LA NUEVA FORMULACION DE TACROLIMUS DE UNA DOSIS DIARIA LC2P (ENVAR2SUS®) PARA PREVENIR LA DIABETES POST-TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES DE RIESGO: UN ESTUDIO PILOTO RANDOMIZADO, CONTROLADO Y ABIERTO.

Fecha:

Yo (Nombre y Apellidos):.....

He sido testigo de que el pacienteha recibido la hoja de información.

He sido testigo de que ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

He sido testigo de que recibido suficiente información sobre el estudio.

El paciente ha hablado con:

.....

(Nombre del investigador)

El paciente comprende que la participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- Presta libremente su conformidad para participar en el estudio y da su consentimiento para el acceso y utilización de sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- Accede a que las muestras de sangre obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad renal no previstos en el protocolo actual (quedando excluidos los análisis genéticos, siempre y cuando no formen parte de los objetivos del estudio):

SI NO

Firma del Paciente

Firma del Investigador

Nombre del testigo:

Nombre del Investigador:

Consentimiento informado del estudio DMPT-17; N EUDRACT: 2017-000718-52, versión 1: 09-03-2017.