



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

ÁREA ACADÉMICA DE FARMACIA



**“ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DE LAS CONCENTRACIONES DE TACROLIMUS EN
SANGRE TOTAL, EN PACIENTES ADULTOS RELACIONADAS CON TIEMPO POSTRASPLANTE
RENAL”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADO EN FARMACIA

PRESENTA

ALEJANDRA BAUTISTA RUIZ

Pachuca de Soto, Hidalgo a Octubre 2010



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE FARMACIA



**“ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DE LAS CONCENTRACIONES DE TACROLIMUS EN
SANGRE TOTAL, EN PACIENTES ADULTOS RELACIONADAS CON TIEMPO POSTRASPLANTE
RENAL”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADO EN FARMACIA

PRESENTA

ALEJANDRA BAUTISTA RUIZ

ASESOR INTERNO

M en C. ANA LUISA ROBLES PIEDRAS

ASESOR EXTERNO

QFB. EVA HILDA GONZALEZ

Pachuca de Soto, Hgo. Octubre 2010

DEDICATORIA.

A MIS PADRES, POR TODO EL APOYO QUE ME BRINDARON Y QUE ME BRINDAN DIA A DIA, POR QUE UNICAMENTE SOY EL PEQUEÑO RESULTADO DE USTEDES DEL GRAN ESFUERZO Y DEDICACION.

A MI HERMANA, POR QUE HA SIDO MI EJEMPLO MAS CERCANO A SEGUIR, POR SU PERSEVERANCIA POR LOGRAR TODOS Y CADA UNO DE SUS OBJETIVOS Y POR CUIDARME POR TANTOS AÑOS.

A ALEX CARPIO. GRACIAS POR TOMARME DE LA MANO Y EMPEZAR UN CAMINO JUNTOS.... ERES GENIAL CORAZÓN Y TODO LO QUE SIGNIFICAS PARA MI... LO GUARDO SOLO PARA TI... TE AMO...!!!

A MI ABUELO, IMONIS, QUIQUINCITO, SANTOS Y TODOS LOS QUE INTEGRAN MI ENORME FAMILIA NO ME OLVIDO DE USTEDES EH... SON INCREIBLES! ESPERO SIGAMOS JUNTOS MUCHO TIEMPO MAS...

A MIS AMIGAS (OS) POR QUE LA TRAYECTORIA DE TODA MI VIDA ESCOLAR FUE MUY RAPIDA A LADO DE USTEDES. DESVELOS, PREOCUPACIONES, ESTUDIO, FIESTAS Y SOBRE TODO MUCHAS LÁGRIMAS...DE TANTO REIR.

GRACIAS POR HACERME EL CAMINO TAN SENCILLO Y SOBRE TODO A MIS AMIGUITAS NORMITA Y DAISYTA QUE SE QUE ANTE TODO SE BURLARAN DE MIS CAIDAS, PERO ENTRE RISAS ME TENDERAN LA MANO Y ME LEVANTARAN.

GRACIAS

A TODOS LOS MAESTROS QUE TUVIERON LA PACIENCIA PARA DARLE CONOCIMIENTOS A ESTA PIEDRA... DESDE EL KINDER HASTA EL DIA DE HOY... GRACIAS A SU EMPEÑO Y DEDICACION APRENDI TODO ESTO...

TODOS FORMAN UNA PARTE DEL GRAN ROMPECABEZAS QUE SOY

Y A TI... GRACIAS POR TOMARTE LA MOLESTIA DE LEER ESTE DOCUMENTO YA SEA POR CULTIVARTE, INSPIRARTE O VER LOS ERRORES QUE NO DEBES COMETER EN TU ESCRITO O DE TU TESIS... ESPERO TE SEA DE UTILIDAD...!!!

IY AMI PEDACITO DE CARNE QUE ESTA POR LLEGAR.. YA ESTAS

AQUÍ BEBE...!!! ITE ESPERO CON MUCHO AMOR!

AGRADECIMIENTOS

A LA M. EN C. ANA LUISA ROBLES PIEDRAS POR TRANSMITIRME EL GUSTO
POR ESTA RAMA, LA GRAN DEDICACION Y EMPEÑO EN SU ENSEÑANZA Y
POR LA PACIENCIA PARA TERMINAR ESTE TRABAJO.

A LA QFB. EVA HILDA GONZALEZ POR PERMITIRME REALIZAR ESTE
TRABAJO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA.

INDICE

TEMA	NOMBRE DEL TEMA	PÁGINA
	Resumen	I
I.	Introducción	1
II.	Marco teórico	7
2.1	Enfermedad Crónica Renal	8
2.2	Trasplante Renal	10
	A) Indicaciones y contraindicaciones para realizar el trasplante renal	13
	B) Tipos de trasplante	15
	C) Selección del donador	15
	D) Selección del receptor	17
	E) Rechazo de órganos	21
2.3	Tratamiento farmacológico	23
	A) Inmunosupresores	23
	B) Clasificación de agentes inmunosupresores	25
	C) Agentes inmunosupresores actuales	25
2.4	Generalidades del tacrolimus	28
	A) Mecanismo de acción del tacrolimus	29
2.5	Farmacocinética	30
	A) Farmacocinética del tacrolimus	31

a)	Absorción del tacrolimus	31
b)	Distribución del tacrolimus	32
c)	Metabolismo del tacrolimus	33
d)	Eliminación del tacrolimus	34
B)	Parámetros farmacocinéticos del tacrolimus	35
a)	Volumen aparente de distribución del tacrolimus	35
C)	Intervalo terapéutico del tacrolimus	38
2.6	Presentaciones farmacéuticas del tacrolimus en México	44
A)	Dosis establecidas dependiendo el tipo de órgano trasplantado	45
2.7	Reacciones adversas del tacrolimus	46
2.8	Interacciones fármaco-tacrolimus	50
2.9	Monitorización del tacrolimus	53
III.	Antecedentes	55
IV.	Justificación	62
V.	Objetivo	64
VI.	Objetivos específicos	64
VII.	Metodología	65
VIII.	Resultados	69
8.4	Selección de los individuos y tamaño de la muestra	69
8.5	Selección de los pacientes por intervalo de edad	69
8.6	Selección de los pacientes en relación al tiempo postrasplante	70

8.7	Determinación de la dosis en mg/kg de peso corporal a partir de la dosis administrada por día	75
	Construcción de gráficas de concentración de tacrolimus en sangre total contra tiempo de tratamiento postrasplante	76
8.8	Construcción de graficas de concentración de tacrolimus en sangre total contra tiempo de tratamiento postrasplante	81
IX.	Análisis de resultados	98
X	Conclusiones	104
XI	Observaciones y recomendaciones	106
XII	Bibliografía	108
XIII	Anexo. Ecuaciones de distribución F	120

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ALT	Alaninoaminotransferasa
ASA	Aminotransferasa
AUC	Área bajo la curva
CL	Aclaramiento
Cmax.	Concentración máxima
GGT	Gammaglutamiltranspeptidasa
h	Horas
HLA	Antígeno leucocitario humano
IV	Vía Intravenosa
mL	Mililitros
n	Tamaño de la muestra
ng	Nanogramos
N	Tamaño de la población
NTA	Necrosis Tubular Aguda
TP	Tiempo de protrombina
TPT	Tiempo parcial de tromboplastina
TR	Trasplante renal
$t_{1/2}$	Tiempo de vida media
Vd	Volumen de distribución
VO	Vía oral
μ	Desviación estándar de la población
X	Desviación estándar de la muestra

INDICE DE TABLAS.

No. de TABLA	NOMBRE DE LA TABLA	PÁGINA
I	Indicaciones y contraindicaciones del trasplante renal	14
II	Complicaciones precoces y tardías en el paciente con trasplante renal	19
III	Variabilidad del tiempo de vida media en diferentes poblaciones (pacientes afroamericanos latinos y blancos) a una dosis específica	34
IV	Volumen de distribución en sujetos sanos y pacientes con trasplante renal	36
V	La relación que existe entre la concentración de tacrolimus y el tiempo postrasplante	40
VI	Estudios realizados en diversos centros, muestran las concentraciones de tacrolimus en sangre, obtenidas de pacientes de diferente origen con trasplante de órganos sólido	41
VII	Presentaciones Farmacéuticas de tacrolimus en México	44
VIII	Dosis establecidas dependiendo el órgano sólido trasplantado y tipo de población tratada	45
IX	Reacciones adversas relacionadas a dosis-concentración	46
X	Infecciones que pueden presentarse al paciente con tratamiento farmacológico inmunosupresor después de ser trasplantado	49
XI	Interacciones medicamentosas con tacrolimus.	51
XII	Tamaño de la muestra por género y edad	70
XIII	Número de muestras de concentraciones de tacrolimus es sangre total en relación al tiempo postrasplante	71
XIV	Comparación entre las medias de los niveles de tacrolimus en los cuatro intervalos de tiempo postrasplante, grupos de edad y género.	73
XV	Valores promedio y desviación estándar de dosis ponderal de tacrolimus en 1487 dosis reportadas que fueron administradas a	75

pacientes que recibieron tacrolimus como tratamiento farmacológico

INDICE DE FIGURAS.

No. de FIGURA	NOMBRE DE LA FIGURA	PÁGINA
1	Concentraciones reportadas de tacrolimus en relación a la dosis ponderal en pacientes masculinos de 18 a 65 años de edad	76
2	Concentraciones reportadas de tacrolimus en relación a la dosis ponderal en pacientes masculinos de 18 a 65 años de edad	76
3	Perfil farmacocineticos en pacientes tratados farmacológicamente con tacrolimus durante los dos primeros meses de tratamiento	81
4	Pacientes masculinos 18-24 años de edad	81
5	Pacientes femeninos 18-24 años de edad	81
6	Pacientes masculinos 25-34 años de edad	82
7	Pacientes femeninos 25-34 años de edad	82
8	Pacientes masculinos 35-44 años de edad	83
9	Pacientes femeninos 35-44 años de edad	83
10	Pacientes masculinos 45-66 años de edad	84
11	Pacientes femeninos 45-66 años de edad	84
12	Perfil farmacocineticos en pacientes tratados farmacológicamente con tacrolimus durante los seis primeros meses de tratamiento	85
13	Pacientes masculinos 18-24 años de edad	85
14	Pacientes femeninos 18-24 años de edad	85
15	Pacientes masculinos 25-34 años de edad	86
16	Pacientes femeninos 25-34 años de edad	86

15	Pacientes masculinos 35-44 años de edad	87
16	Pacientes femeninos 35-44 años de edad	87
17	Pacientes masculinos 45-66 años de edad	88
18	Pacientes femeninos 45-66 años de edad	88
	Perfil farmacocineticos en pacientes tratados farmacológicamente con tacrolimus durante el primer año de tratamiento	89
19	Pacientes masculinos 18-24 años de edad	89
20	Pacientes femeninos 18-24 años de edad	89
21	Pacientes masculinos 25-34 años de edad	90
22	Pacientes femeninos 25-34 años de edad	90
23	Pacientes masculinos 35-44 años de edad	91
24	Pacientes femeninos 35-44 años de edad	91
25	Pacientes masculinos 45-66 años de edad	92
26	Pacientes femeninos 45-66 años de edad	92
	Perfil farmacocineticos en pacientes tratados farmacológicamente con tacrolimus durante todo el estudio	93
27	Pacientes masculinos 18-24 años de edad	93
28	Pacientes femeninos 18-24 años de edad	93
29	Pacientes masculinos 25-34 años de edad	94
30	Pacientes femeninos 25-34 años de edad	94
31	Pacientes masculinos 35-44 años de edad	95
32	Pacientes femeninos 35-44 años de edad	95

33	Pacientes masculinos 45-66 años de edad	96
34	Pacientes femeninos 45-66 años de edad	96
	Concentraciones de tacrolimus en relación a dosis ponderal	97
35	Pacientes masculinos entre 18 y 65 años de edad	97
36	Pacientes femeninos entre 18 y 65 años de edad.	97

RESUMEN

La diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal es el tratamiento en pacientes con daño renal. Las cifras muestran un incremento de 402 trasplantes en 1992 a 2,039 para el 2006. El trasplante renal como tratamiento no es simple; implica una serie de requisitos tanto del donador como del receptor y, aun llenando todos éstos, la presencia de rechazo se encuentra presente; por lo que es necesario recurrir al tratamiento farmacológico (inmunosupresores) siendo éstos, los principales responsables del éxito del tratamiento cumpliendo con las características propias del paciente, así como la evolución del trasplante.

Los agentes inmunosupresores como la ciclosporina y tacrolimus presentan una alta variabilidad intra e inter-individual en: nivel de concentraciones en sangre, intervalo terapéutico estrecho. No existe una relación entre las dosis administradas y concentraciones en sangre, en la respuesta clínica; en pacientes de diferentes países, poblaciones, intervalos de edad e incluso en el mismo paciente en el transcurso del trasplante; haciendo aun mas imperante la necesidad de monitotear estrechamente a dichos fármacos con la única finalidad de llegar a un intervalo terapéutico adecuado disminuyendo el rechazo de órgano por dosis subterapéutica o presencia de reacciones adversas dosis dependiente.

I. INTRODUCCIÓN

La prevalencia, así como, la incidencia de la terapia de remplazo de la función renal, trátase de hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal, se ha incrementado en forma sostenida; en la década de los años 90's se presentaban alrededor de 168 casos por un millón; en la década actual se ha incrementado a 468 pacientes de un millón de habitantes; a pesar de los grandes esfuerzos por parte de los sistemas de seguridad social y salud pública en México, los trasplantes renales han ido en ascenso, ya que en 1992 se hicieron 402 trasplantes mientras que en el 2006 se realizaron 2,039. ⁽¹⁾

Antes de realizar el trasplante de cualquier órgano sólido o en el caso específico de trasplante renal, se hace necesario conocer las características y condiciones generales de salud del paciente, así como la compatibilidad con el órgano a trasplantar, es decir, que se cumpla con los requerimientos para recibir un órgano sólido. Lo anterior se realiza con estudios de laboratorio que permitirán conocer a detalle el estado general del paciente, con estudios de compatibilidad entre el donador y el receptor, así como, patologías que contraindiquen el trasplante renal, resistencia a la cirugía, entre otras. ⁽²⁾

Después de haber realizado el trasplante, puede producirse una reacción inmunológica mejor conocida como rechazo, éste se clasifica dependiendo de la velocidad con la que se produce; para evitar esta reacción es imprescindible iniciar inmediatamente con tratamiento farmacológico inmunosupresor. Estos fármacos inmunosupresores son básicamente los responsables del éxito en un trasplante renal o de cualquier órgano; sin embargo, éstos presentan un riesgo en el paciente, ya que no sólo deprimen las reacciones inmunitarias relacionadas para evitar el rechazo del órgano, sino que, de igual manera, suprimen todas las reacciones inmunitarias del organismo, lo que provoca que el paciente presente infecciones oportunistas, siendo una de las principales causas de muerte en los receptores de trasplante^(2,3).

Un tratamiento farmacológico, debe cumplir con las necesidades de cada paciente con relación a sus características, por tal motivo, se hace necesario individualizar la terapia buscando la sinergia inmunosupresora y el mejor perfil de seguridad, además, debe adaptarse a las diferentes etapas del trasplante renal.

La vigilancia postoperatoria consiste en la búsqueda intencional de complicaciones postrasplante; con base al tiempo de evolución, se divide en tres fases: vigilancia posoperatoria inmediata, egreso hospitalario del paciente hasta los tres primeros

meses después de la cirugía, finalmente la que se realizará a lo largo de la vida del paciente en consulta externa⁽⁴⁾.

En la parte de tratamiento farmacológico, actualmente la inmunosupresión se divide en dos grandes grupos, dependiendo la evolución del paciente, a decir: fármacos de inducción y fármacos de mantenimiento^(5,6). Lo anterior en razón de la evolución y del tiempo postrasplante, ya que es muy difícil lograr la total identidad inmunológica entre el donante y el receptor, haciéndose necesario disminuir la capacidad de respuesta inmune de este último, mediante el uso de inmunosupresores a fin de evitar la aparición de rechazo agudo.

Los diversos fármacos o agentes inmunosupresores, se clasifican por su mecanismo de acción, estructura química, perfil de seguridad, entre otros, y se agrupan en cinco grupos, entre los que se encuentran los inhibidores de la transmisión de las señales de activación como las ciclosporinas, sirolimus y tacrolimus ^(2,5).

El tacrolimus es un antibiótico macrólido, producido por el hongo del suelo *Streptomyces tsukubaensis*, siendo un inmunosupresor aprobado para la profilaxis del rechazo de órganos en trasplante renal y hepático; a pesar de las diferencias estructurales entre éste y la ciclosporina, se cree que ambos suprimen la repuesta inmune a través de mecanismos similares. En diversos ensayos clínicos, el tacrolimus

ha demostrado en comparación con la ciclosporina, presentar menos casos de rechazo agudo y crónico en pacientes trasplantados de hígado o riñón; su uso clínico está asociado con el riesgo de nefrotoxicidad reversible (dosis dependiente), neurotoxicidad, hipertensión y efectos diabetogénicos.^(7,8,9)

Se han realizado estudios en diversos países, donde aconsejan la necesidad de monitorear a los pacientes que utilizan tratamiento farmacológico inmunosupresor a base de tacrolimus, ya que con la toma de muestras sanguíneas se detectan los niveles de concentración, en razón a la variabilidad del comportamiento farmacocinético, que va a depender del tipo de órgano trasplantado, tipo de población y evolución del trasplante.^(10,11,12)

Con base en la variabilidad inter e intraindividual que presenta el tacrolimus en pacientes de la misma población e incluso en el mismo paciente en diferentes tiempos del trasplante, es necesario cumplir con los objetivos de monitorear al tacrolimus como disminuir las reacciones adversas a dosis dependientes, evitar el rechazo del órgano trasplantado por concentraciones subterapéuticas y disminuir el tiempo de hospitalización, con la finalidad de mejorar la calidad de vida del paciente.^(10,11)

Las recomendaciones de dosis e intervalos de concentración terapéutica para el tacrolimus, varían de centro a centro, y la gran variabilidad farmacocinética

interindividual hace difícil la predicción de qué concentración será alcanzada con una dosis en particular o en un cambio de dosis. ⁽⁹⁾ La premisa más importante para el monitoreo de fármacos en pacientes es la intensidad del efecto farmacológico que se correlaciona más estrechamente con su concentración plasmática que con su dosis ^(11,13).

Los autores Oellerich y Staaz C. y cols., coinciden que el comportamiento de las concentraciones depende de la evolución del trasplante, cada uno de ellos ha determinado el mejor intervalo terapéutico de tacrolimus en sangre, con base a la respuesta del paciente y tiempo postrasplante ^(10,14).

En el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, se realizan alrededor de 60 trasplantes al año, donde el paciente es diagnosticado con insuficiencia renal crónica secundaria a una patología cardíaca y que han ingresado por los servicios de consulta externa o urgencias, tomando como base jurídica la Norma Oficial de la Federación⁽³⁾. Actualmente, este Instituto determina los niveles de tacrolimus con base en el análisis de sangre total, de aquellos pacientes que han sido trasplantados; no obstante, constituye solamente una medida ajustando la dosis en acierto-error⁽¹⁵⁾.

Debido a la gran variabilidad intra e interindividual de la cinética de tacrolimus y a su estrecho intervalo terapéutico, es preciso monitorizar las concentraciones en sangre (las concentraciones de fármacos), asegurando un ajuste más preciso en la dosis y una individualización de la terapia medicamentosa, cuando estas concentraciones son interpretadas correctamente integrando todos los factores que pueden afectar al binomio paciente–medicamento, en este momento se puede decir que se está en condiciones de mejorar potencialmente la calidad del tratamiento terapéutico ^(15, 16).

II. MARCO TEÓRICO

Los riñones son órganos muy vascularizados y relacionados directamente con la regulación del volumen y la composición del líquido extracelular y con la eliminación de productos de desecho. Estas funciones son realizadas básicamente por la nefrona a través de dos procesos consecutivos, la filtración glomerular y el transporte tubular (reabsorción y secreción), los cuales dan origen a la formación de la orina. Además de estas funciones, el riñón cumple un papel importante en el control de la eritropoyesis, la regulación de la presión arterial y el metabolismo de la vitamina D^(17,18).

Cuando las funciones básicas de los riñones se ven alteradas, se le denomina insuficiencia renal, este es un problema creciente que conlleva complicaciones graves y potencialmente catastróficas, sobre todo en pacientes hospitalizados. A pesar de que se ha mejorado sobre el conocimiento de la epidemiología y fisiopatología de la insuficiencia renal, las estrategias actuales de prevención son inadecuadas, no existiendo otras opciones de tratamiento fuera de la terapia sustitutiva renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal); parte de esta falla se debe a la falta de criterios de diagnóstico estandarizados, que pueden detectar una alteración renal leve, evitando así complicaciones que conduzcan a una falla renal crónica que amerite un trasplante de órgano.

2.1 ENFERMEDAD CRÓNICA RENAL

La enfermedad renal crónica se define como la disminución de la función renal, expresada por una Tasa de Filtración Glomerular (TFG) < 15 mL/min o como la presencia de daño renal durante un tiempo mayor a tres meses, manifestada en forma directa por alteraciones histológicas en la biopsia renal o en forma indirecta por marcadores de daño renal como albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen. La TFG puede ser calculada con una precisión aceptable mediante ecuaciones de estimación basados en la cifra de creatinina sérica; como ya se ha mencionado, este valor no debe ser utilizado como único parámetro para evaluar la función renal ⁽¹⁹⁾.

Diariamente son filtrados por los glomérulos unos 180 L de líquido (filtrado glomerular de 125 mL/min), siendo reabsorbidos más del 99% en distintas superficies de la nefrona hasta configurar el volumen urinario, cuyo contenido en agua y solutos depende de la ingesta diaria de líquidos y de alimentos. Estas funciones vitales tienden a conservarse cuando se reduce el filtrado glomerular, aunque la progresión de la enfermedad renal crónica produce deterioro en la capacidad de tratar líquidos, electrolitos e hidrogeniones, retención de solutos urémicos y alteración de la función renal endocrina⁽³⁾.

La progresión de la insuficiencia renal conduce al síndrome urémico y, por último, a la muerte si no se reemplaza la función renal. Algunos factores que son causa de enfermedad crónica renal son: nefropatías por fármacos, diabetes mellitus, enfermedades quísticas, nefropatías genéticas, entre otras⁽¹⁾.

La enfermedad renal crónica constituye un problema de salud pública a nivel mundial, su incidencia y prevalencia, ha aumentado en las últimas tres décadas, así como los costos derivados del tratamiento⁽²⁰⁾. Por otro lado, la evidencia indica que algunos de los resultados adversos en los pacientes con esta enfermedad pueden ser prevenidos o retrasados mediante un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. Desafortunadamente, es infradiagnosticada e infratratada en muchas ocasiones, lo que se traduce en pérdida de oportunidades para llevar a cabo medidas preventivas en estos pacientes.⁽²¹⁾

Una vez que el paciente es diagnosticado con una insuficiencia renal crónica terminal, el trasplante del órgano es el tratamiento idóneo, en razón de su clara ventaja con respecto a las otras formas de terapia sustitutiva (diálisis o hemodiálisis peritoneal), tanto en calidad de vida como en la reincorporación a la vida de los pacientes.^(22, 23)

2.2 TRASPLANTE RENAL

Al trasplante renal se le define como la transferencia de un órgano, tejido o células de una parte del cuerpo a otra, o de un individuo a otro y que integren al organismo ⁽²⁴⁾.

Es una alternativa de vida para los pacientes que presentan enfermedad renal crónica terminal, que les permite integrar las funciones básicas renales, mejorando su calidad de vida; sin embargo, este proceso se podría evitar si las campañas brindadas por los sistemas de salud fueran eficaces y la población diera puntual seguimiento a las mismas, cumpliendo con el objetivo de evitar un trasplante de riñón.⁽¹⁾

Un estudio realizado en sujetos mexicanos de ambos géneros mayores de 18 años para conocer el estado de salud a nivel renal, indica que la prevalencia es de 1,142 sujetos por un millón de habitantes presenta un filtrado glomerular menor a 15 mL/min, en tanto que 80,788 sujetos por un millón de habitantes presenta filtrado menor a 60 mL/min. El estudio consistió en la aplicación de un cuestionario, toma de datos antropométricos, muestra sanguínea y de orina (aplicándoles de la ecuación de Cockcroft-Gault). Se observó que el comportamiento en la población mexicana en comparación con el resto del mundo es similar. ⁽²³⁾

Los constantes avances en la tecnología del trasplante se deben a laboriosos trabajos hechos por investigadores desde el año 1902, estos experimentos fueron realizados en perros y gatos con resultados precarios; para 1933 Vonronoy, efectuó el primer trasplante, a partir de un cadáver humano. Se trasplantó un riñón a una paciente con choque séptico, restableciendo la diuresis natural a los dos meses. En 1950 diferentes equipos de salud, europeos y americanos realizaron un trasplante renal con un donador de cadáver, obteniendo resultados positivos; posteriormente en 1954 obtuvieron éxito absoluto en el trasplante renal de gemelos univitelinos. Por lo anterior, en 1961 se aprobó el uso de tratamientos a base de inmunosupresores, que en la actualidad son la mejor terapia para evitar el rechazo de órganos.^(4,25)

En México en 1968, se realizó el primer trasplante renal en el Instituto Mexicano del Seguro Social, con sobrevida de seis años; cuatro años más tarde en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, se efectúa el primer trasplante renal con resultados satisfactorios.⁽⁴⁾

Los primeros trasplantes de donador vivo, proyectaron una mortalidad del 40% en el primer año después de la cirugía, en tanto que con injerto de cadáver incrementó hasta en un 50-60%. La supervivencia actual de un paciente, un año posterior al trasplante, a partir de un donante emparentado vivo, es mayor a 95%, mientras que

con el aloinjerto (trasplante de tejidos entre individuos de la misma especie) es del 90%. Es importante señalar, que se observa una pérdida anual del 3-5% del injerto, en razón de rechazo del órgano, incluso provocando la muerte del paciente. La tasa de supervivencia del paciente al cabo de un año tras un trasplante de un cadáver es del 90% y la supervivencia del injerto varía entre el 70 y el 90% en diferentes centros.

Recientemente, varios pacientes receptores de trasplantes renales tienen injertos que han funcionado más de 30 años. Aunque se pensaba que el trasplante en pacientes que rebasan los 55 años conllevaba un riesgo mayor, con el uso cuidadoso de los fármacos inmunosupresores y un control inmunológico cercano, se permite la práctica exitosa del aloinjerto, incluso en pacientes de la tercera edad. ^(3,26)

El número anual de trasplantes se ha incrementado considerablemente, de igual forma lo ha sido la demanda de trasplantes de células, tejidos y órganos humanos, propiciando su escasez. ⁽²⁷⁾ A pesar de los grandes esfuerzos de los sistemas de seguridad social y sistemas de salud pública en México por educar a la población para disminuir la presencia de enfermedades crónico-degenerativas, éstos no han sido suficientes, ya que tanto el escenario presente como el futuro se muestran complejos y con grandes retos. La mayoría de los estudios publicados sobre la

terapia de reemplazo de la función renal en México, alrededor del 50% de los individuos son diabéticos en edad relativamente joven (43.3 ± 17.8 años).⁽¹⁾

A) Indicaciones y contraindicaciones para realizar el trasplante renal.

Antes de la inclusión en lista de espera para trasplante renal, es necesario evaluar a todos los pacientes, esta evaluación consiste en elaborar una historia clínica completa y una exploración física junto con datos complementarios (analíticos y pruebas de imagen), así como la valoración urológica y vascular, independientemente de la información extensa que es necesario brindarle al paciente^(2,4,28).

Algunos pacientes que presentan insuficiencia renal crónica, no pueden ser ingresados a la lista de espera por mostrar algunas patologías o complicaciones donde el trasplante resulta un riesgo mayor que el beneficio, por tal motivo se han determinado algunas patologías que son señaladas como contraindicaciones absolutas y relativas; cabe mencionar que resulta difícil que un paciente con insuficiencia renal crónica no ingrese a la lista de espera; en la Tabla I se hace referencia a las contraindicaciones tanto relativas como absolutas⁽²⁾.

Tabla I. Indicaciones y contraindicaciones del trasplante renal.

INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES	
	ABSOLUTAS	RELATIVAS
Glomerulonefritis	Cáncer reciente o metastásico	Edad mayor a 75 años
Pielonefritis	Infección activa aguda o crónica	Cáncer previo no controlado
Enf. Hereditarias	Alto riesgo de no sobrevivir a la cirugía	Malformación grave del tracto urinario
Metabolopatias	Expectativa de vida menor a 2 años	Drogadicción o alcoholismo
Uropatía obstructiva	Enfermedad Psiquiátrica grave, crónica y no controlable	Incumplimiento terapéutico reiterado
Nefropatía toxica		Nefropatía clínica o serológica
Enfermedad Sistémicas		Riesgo de recurrencia grave
Síndrome hemolítico-urémico		Hepatitis B con replicación viral
Tumores		Comorbilidad severa extra-renal
Congénitas		Coagulopatía severa
Nefropatía aguda irreversible		Retraso mental severo
Trauma		Infección VIH complicada.

Adaptado de Martín P y Errasti P.

Antes de la cirugía, es preciso facilitar el estudio de forma precoz, un filtrado glomerular, alrededor de 20 mL/min, permite la realización del trasplante renal en situación de prediálisis, lo que conlleva a mejores resultados, tanto en la

supervivencia del paciente como del injerto, es conveniente completarlo mediante estudios opcionales que serán determinados según los criterios de cada centro y las características de cada paciente ^(2,4,28).

B) Tipos de trasplantes.

Los tipos de trasplante son clasificados con base al origen del injerto y del paciente a quien se le realizará dicho injerto, estos trasplantes pueden ser:

- a. Autoinjertos. Trasplante de tejidos de un individuo a si mismo.
- b. Isoinjertos. Cuando el trasplante se realiza entre individuos genéticamente idénticos.
- c. Aloinjertos. Trasplante de tejidos entre individuos de la misma especie.
- d. Xenoinjertos. Trasplante de órganos que se da entre individuos de diferente especie ^(2,6).

C) Selección del donador

Una vez comprobada la valoración de que el candidato es apto para el trasplante, conviene valorar si existe en el entorno familiar opciones reales para el trasplante renal de donador vivo, sobre todo si el paciente es joven, ya que permite efectuarlo de forma protocolizada y/o en régimen de prediálisis o tras una corta estancia en diálisis, lo que reduce de forma significativa la morbilidad asociada a la diálisis, mejorando aspectos de carácter escolar, laboral, reducción de costos, entre otros. El

trasplante de donador vivo es una excelente opción terapéutica y será fundamentada con base en los principios éticos, justificando su uso por la escasa existencia de órganos de cadáver en relación a la demanda; el reducido riesgo del donante y los mejores resultados de supervivencia del paciente y del injerto. ^(2,29)

La selección del donador renal constituye un camino protocolizado en la mayoría de los centros y se basa en dos principios fundamentales ⁽⁶⁾:

Primer principio. Se cumple con la exclusión de los donantes que presenten cualquier enfermedad reconocida que impacte la función renal (diabetes, hipertensión, lupus eritematoso sistémico, obesidad etc.); por otro lado, se consideran criterios de exclusión si el paciente presenta alguna enfermedad psiquiátrica no controlada o si presenta una infección por el virus inmunodeficiencia humana, o de hepatitis B o C.

Segundo principio. Tiene que ver con la compatibilidad inmunológica con el receptor. Una de las características más sobresalientes de la HLA es su extremado polimorfismo; hasta el momento se han descrito 29 antígenos HLA-A, 5 HLA-B, 20 HLA-DR, 9 HLA DQ, y 6 HLA- DP. Debido a que el hombre es un animal diploide con el número de antígenos mencionados son posibles 4,685,702,175,000 combinaciones

por lo que la posibilidad de dos individuos no emparentados con antígenos HLA idénticos es remota.

En el Instituto Nacional de Cardiología se llevan a cabo protocolos establecidos; al donador aceptado por la consulta externa, se le realizan estudios específicos con el objetivo de detectar cualquier factor de riesgo que ponga en peligro la vida del donador, el riñón único y el riñón donado.

D) Selección del receptor

Si hay más de un posible donante vivo se valorarían las características de éste (edad, riesgo, diferencia de edad y de masa corporal entre donante y receptor, y el grado de compatibilidad ABO y HLA). El donante será sometido a un protocolo de estudio o evaluación rigurosa por etapas. Es necesario dejar muy en claro a la brevedad la presencia de una contraindicación como disminución en el aclaramiento de creatinina, proteinuria y/o hematuria, hipertensión arterial, diabetes, obesidad y antecedentes de cáncer, litiasis o hepatitis para no continuar con los estudios.

Las complicaciones no están exentas en un trasplante renal, para evitar éstas es necesario un seguimiento cuidadoso; inicialmente en unidad de cuidados intensivos o unidad de trasplante, consecutivamente en planta o piso y por último en el

servicio de consulta externa, en la Tabla II se mencionan las complicaciones que actualmente son clasificadas en relación al tiempo de aparición en precoces y tardías. (2,30)

Tabla II. Complicaciones precoces y tardías en el paciente con trasplante renal.

PRECOCES	TARDIAS
Necrosis tubular aguda	Infecciones
Vascular: sangrado, trombosis arterial o de vena renal	Enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial, coronopatía)
Linfática: linfocele	Nefropatía crónica del injerto
Urología: obstrucción, fistula urinaria	Recurrencia de la nefropatía
Rechazo: hiperagudo, acelerado	Tumores
Nefrotoxicidad por antecalcineurínicos	Enfermedad ósea
	Gastroenteritis, pancreática y hepática
	Cutáneas
	Hematológicas
	Oculares
	Neurológicas
	Metabólicas (diabetes mellitus, aumento de ácido úrico)

Adaptado de: Singer J., Gritsch A., Rosenthal J.T. The transplant operation and its surgical complications. Ed. Handbook of kidney transplantation. 4 edición Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. 193-211.

Aproximadamente entre el 25 y el 50% de los pacientes con trasplante renal presentan inicialmente disfunción del injerto, con signos de oliguria o anuria provocada por lo que se conoce como necrosis tubular aguda, siendo ésta una de las complicaciones más frecuentes en pacientes de alto riesgo inmunológico y en los que reciben un injerto de donante añoso, sobre todo si el trasplante se ha recibido en condiciones de hipotensión, tiempo prolongado de isquemia fría y de sutura prolongados; independientemente de mantener al pacientes con una adecuada hidratación, la necrosis tubular aguda es resuelta en algunos días posteriores a la cirugía, en el caso de que persista después de la segunda semana, es necesario realizar una biopsia para descartar un posible rechazo agudo o nefrotoxicidad⁽⁶⁾

Actualmente, la terapia inmunosupresora se divide en dos grandes grupos; el primer grupo de fármacos son llamados de inducción, éstos son utilizados previos al trasplante y su objetivo se centra en la reducción de la tasa de rechazo agudo humoral o celular; en tanto, a los fármacos de mantenimiento que se utilizan en forma de esquemas dobles o triples se administran con el objetivo de bloquear todas las señales de respuesta inmunológica reduciendo el desarrollo de rechazo agudo o crónico^(4,6).

E) Rechazo de órganos

A principios del siglo XX el ganador del premio Nobel Karl Landstaener, descubridor de los grupos sanguíneos, mencionó que existía la posibilidad de la presencia de antígenos tisulares, que eran los responsables de la aparición de rechazo del órgano trasplantado, fue hasta 1936 que Peter Gorer, encontró el Complejo Mayor de Histocompatibilidad Murino, el cual, permitió a Madawar en la década de los 40`s, proponer la participación del Complejo, en el rechazo a injertos⁽¹⁾.

El rechazo de órganos puede presentarse en diferentes tiempos posteriores al trasplante del injerto; por lo que existe una clasificación en relación a la velocidad de aparición de dicho rechazo, a decir:

El rechazo hiperagudo: Es poco frecuente, se produce por anticuerpos citotóxicos preformados en el receptor que actúan directamente contra las células endoteliales del riñón trasplantado.

Se presenta generalmente a los pocos minutos u horas después de restablecida la circulación en el riñón trasplantado; se caracteriza por trombosis masiva en los capilares sanguíneos; macroscópicamente el riñón es rojo violáceo, jaspeado y posteriormente la coloración cambia a púrpura oscuro con presencia de edema, incremento de volumen y disminución de la consistencia. Como este rechazo es

imposible de revertir es necesario retirar el riñón lo antes posible, ya que puede causar toxicidad al paciente ^(31,32,33).

El rechazo acelerado: Con este término clínico se designa un rechazo agudo grave que ocurre en el transcurso de la primera semana (entre el segundo a cuarto día); manifestada por fiebre, hipertensión arterial y edema del riñón trasplantado, consiste en áreas necróticas, con numerosos infartos, lesiones hemorrágicas, microtrombosis capilar, trombosis arteriolar, trombosis arterial y por escasos infiltrados celulares mononucleares en el intersticio. Los anticuerpos responsables están dirigidos contra antígenos HLA de la clase I o antígenos endoteliales⁽³¹⁻³³⁾.

El rechazo agudo: Se produce en general en todo trasplante renal alogénico por lo menos una vez, especialmente durante el primer año. La mayoría de las veces es subclínico, pero en el 65% de los casos hay manifestaciones clínicas iniciales son insuficiencia renal aguda, proteinuria, hipertensión arterial, fiebre, dolor, oliguria, anuria, entre otros, en los estudios de laboratorio se pueden observar células redondas, monocitos, células linfoides, linfoblastos, macrófagos, algunos granulocitos y eosinófilos; habitualmente este tipo de rechazo responde a la terapia inmunosupresora.

Rechazo crónico: Se produce después de tres meses o de años de realizado el trasplante; se caracteriza por daño vascular con acentuada estenosis por hiperplasia

y fibrosis de la íntima en vasos pequeños y de mediano calibre como arteriopatía esclerosante y finalmente oclusiva ⁽³¹⁻³³⁾.

A través de una biopsia, el rechazo al trasplante renal es conocido por medio de la obtención de tejido renal, en donde se procesa y analiza por un nefropatólogo mediante la clasificación de Banff (parámetros estandarizados para la evaluación de la histología del aloinjerto) que indica la presencia de algún tipo de rechazo, esta clasificación fue definida a principios de los años 90's, con la finalidad de homogeneizar a todos los centros de trasplantes en relación al rechazo y que sigue vigente. ^(6,31-34).

2.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

A) Inmunosupresores

Dado que es muy difícil lograr la total identidad inmunológica entre donante y receptor, es necesario disminuir la capacidad de respuesta inmune en el receptor, mediante el uso de inmunodepresores con el propósito de evitar la aparición de rechazo ⁽³⁵⁾.

El tratamiento inmunosupresor es necesario mientras dure la función del injerto y su objetivo es la prevención y el control de la respuesta inmunológica del receptor contra el órgano trasplantado, lo anterior permitirá ampliar tanto la supervivencia

del injerto como la del receptor, mejorando así la calidad de vida. Actualmente no existe el inmunosupresor ideal, pero en los últimos años ha crecido el arsenal terapéutico con fármacos más potentes y específicos, incrementando así el perfil de seguridad; este tratamiento debe ser individualizado existiendo múltiples combinaciones adaptables a las características clínicas de cada paciente y a cada momento del curso evolutivo del trasplante renal ⁽³⁶⁾.

Los inmunosupresores son una serie de agentes farmacológicos que inciden directamente sobre las células inmunitarias produciendo diferentes efectos, que van desde las interferencias en las rutas de activación o diferenciación celular hasta la muerte celular. Con excepción de la terapéutica mediada por péptidos o anticuerpos antidiotipo, en general, los fármacos no tienen una acción específica, es decir, aquella que sea dirigida contra las células responsables de un determinado proceso inmunopatológico, lo que trae como consecuencia la inmunosupresión de respuestas beneficiosas para el paciente en contra de los agentes infecciosos ⁽³⁶⁾.

Desde que se realizó el primer trasplante renal con éxito hace más de 40 años, los trasplantes han sufrido una gran expansión para el tratamiento de los fracasos orgánicos terminales, dicha expansión se atribuye a inmunosupresores más específicos, selección de los pacientes con mayor especificidad, intervenciones más tempranas y oportunas, mejores técnicas quirúrgicas, mayor conocimiento sobre el

rechazo y finalmente una detección más precisa y temprana de los episodios de rechazo.⁽³⁾ Así como, el tratamiento inmunosupresor.

B) Clasificación de agentes inmunosupresores

El uso correcto de los fármacos inmunosupresores tiene una atribución considerable sobre el pronóstico positivo de pacientes con algún tipo de trasplante; la adecuada utilización de los fármacos involucra varios factores como la correcta administración de la dosis, alcanzando concentraciones sanguíneas dentro del intervalo terapéutico que evite la presencia de rechazo del órgano; así mismo, evitando intoxicaciones o presencia de reacciones adversas relacionadas al régimen de dosificación; sin embargo, los pacientes trasplantados exteriorizan respuestas inmunológicas heterogéneas y alta variabilidad farmacocinética inter e intra-individual ⁽³⁷⁾.

C) Agentes inmunosupresores actuales

Los agentes inmunosupresores utilizados en la actualidad en el trasplante de órganos pueden clasificarse en cinco categorías dependiendo su mecanismo de acción:

1. Inhibidores de la calcineurina
 - a. Ciclosporina

- b. **Tacrolimus**
 - c. Pimecrolimus
2. Antiproliferativos
- a. Azatioprina
 - b. Micofenolato-mofetil
 - c. Micofenolato sódico
3. Inhibidores de la mTOR
- a. Sirolimus
 - b. Everolimus
4. Esteroides y anticuerpos policlonales o monoclonales
- a. Basiliximab
 - b. Daclizumab^(2,6,37).

La azatioprina es el fármaco inmunosupresor utilizado en los primeros trasplantes que se realizaron; pocos años después se adoptó la combinación de azatioprina más corticoesteroides potenciando el efecto inmunosupresor y por ende con mejores resultados. En 1972, Jean-François Borel descubrió la ciclosporina a partir de un hongo natural *Tolypocladium inflatum* y mostró su capacidad de inhibir la actividad de los linfocitos T ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

En un estudio multicéntrico europeo, se reportó un 72% de supervivencia del injerto al año del trasplante con el uso de inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A) en comparación de 52% en el grupo control. De forma paralela en 1985 se emitían los primeros informes de un nuevo inmunosupresor denominado FK-506, que se mostraba como potente inmunosupresor *in vitro* e *in vivo* en animales posteriormente, aparece un agente con actividad similar a ciclosporina que es denominado FK 506 y que actualmente es conocido como tacrolimus; por último el agente recientemente reportado, es el pimecrolimus, ambos fármacos se ligan también a un receptor de la calcineurina, denominado FKBP 12 (FK proteína ligadora tipo 12) para ejercer su actividad ⁽³⁹⁻⁴⁵⁾.

El protocolo inmunosupresor utilizado en el Instituto Nacional de Cardiología en el servicio de nefrología y que es el principalmente utilizado en la actualidad, es la terapia con tres agentes inmunosupresores más un inhibidor de la calcineurina, un antiproliferativo y esteroides con o sin inducción con anticuerpos polinucleares o monoclonales^(6,46).

2.4 GENERALIDADES DEL TACROLIMUS

Los agentes inmunosupresores como la ciclosporina y tacrolimus pertenecen a la clase de fármacos denominados “críticos”, debido a que muestran una alta variabilidad intra e inter-individual en el nivel de concentraciones en sangre, un intervalo terapéutico estrecho, y las dosis administradas no se correlacionan con las concentraciones en sangre o eventos clínicos. El ajuste de dosis es necesario realizarlo de forma rutinaria para mantener los niveles sanguíneos dentro de intervalos terapéuticos predefinidos y es una estrategia que mejora la eficacia mientras minimiza la toxicidad. Autores han encontrado que la variabilidad en la concentración sanguínea del fármaco observada en pacientes trasplantados que reciben dosis fijas de estos agentes inmunosupresores, parece ser una consecuencia de la absorción errática e impredecible. Aún más importante, la variabilidad inter-individual en la absorción del fármaco puede ser la principal causa del resultado del trasplante observado en poblaciones especiales como niños y pacientes diabéticos^(47,48).

El tacrolimus es producido por el hongo del suelo *Streptomyces tsukubaensis*, es un macrólido lactona consistencia en una hemiacetona alfa, beta dicetoamida incorporada en un anillo de 23 elemento.^(49,50) Es utilizado con éxito para reducir la incidencia de rechazo agudo y crónico en pacientes con trasplante hepático o renal,

su administración es por vía oral, ha sido muy útil en aquellos individuos que, por diversos motivos, no pueden seguir el tratamiento con ciclosporina^(51,52).

A) Mecanismo de acción del tacrolimus.

La ciclosporina al igual que el tacrolimus es un inhibidor de la calcineurina, a diferencia de la ciclosporina, el tacrolimus se une a una proteína intracelular llamada FKBP-12 formando un complejo denominado FKBP-tacrolimus produciéndose una inhibición selectiva de la calcineurina (enzima que normalmente actúa como una fosfatasa provocando la desfosforilación de ciertas proteínas nucleares reguladoras) entre las que encontramos al factor nuclear de linfocitos, que en condiciones normales de forma desfosforilada puede pasar fácilmente a través de la membrana nuclear; pero al no poder desfosforilarse se inhibe la activación de diversos genes involucrados en la activación de células T y por tal motivo la inmunosupresión^(8, 53-55).

Los inhibidores de la calcineurina promueven la expresión del Factor Transformador de Crecimiento Beta (TGF- β) que también son inhibidoras de la IL-2, induciendo la disminución en la generación de linfocitos T citotóxicos, sin embargo, el TGF- β provoca desarrollo de fibrosis intersticial, la cual es una característica importante de la nefrotoxicidad crónica por inhibidores de calcineurina^(53,56-57).

2.5 FARMACOCINÉTICA

En 1970, la Organización Mundial de la Salud definió a la farmacocinética como el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco por el organismo; es decir, la forma en que el organismo afecta al fármaco. Estos cuatro procesos son los que siguen los fármacos, desde su administración al organismo, hasta su completa eliminación. Por tanto, la Farmacocinética es el estudio de la evolución temporal de las concentraciones de fármaco y metabolitos, en los diferentes fluidos, tejidos, así como las relaciones matemáticas entre el régimen de dosificación y las concentraciones plasmáticas resultantes. ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾

Recientemente, se ha desplegado la farmacocinética poblacional que estudia la variabilidad inter e intraindividual de los fármacos frente al organismo, los parámetros farmacocinéticos y de las concentraciones que presenta el paciente de forma específica. La determinación experimental de las concentraciones de niveles de los fármacos, la caracterización o identificación de éste en cada paciente y la posibilidad de realizar un ajuste de dosis, proporciona una terapia efectiva y segura; a este conjunto de acciones se le denomina monitoreo terapéutico. ^(59,60)

El monitoreo terapéutico es útil para fármacos que tienen una amplia variabilidad farmacocinética interindividual, que muestran un estrecho margen terapéutico, interacción con otros fármacos, alimentos, entre otros; debido a las grandes diferencias individuales de tacrolimus, una misma dosis puede manifestar

diferencias en las concentraciones en sangre total en pacientes semejantes e incluso, en el mismo paciente en diferentes etapas del trasplante. (1,2,29,33,41,54,61)

A) Farmacocinética de tacrolimus

a) Absorción de tacrolimus

La absorción, distribución, metabolismo y eliminación de un fármaco requieren de su paso por las membranas celulares, las propiedades fisicoquímicas de la molécula y las membranas que influyen en dicho desplazamiento. Entre las características importantes de un fármaco destacan el tamaño y forma molecular, su solubilidad, el sitio de absorción, grado de ionización, liposolubilidad entre otros. (62-65)

La absorción en un fármaco administrado por vía oral, puede verse afectada por diversos factores entre los que encontramos el cambio en el pH gástrico, presencia o ausencia de alimentos, patologías de tracto gastrointestinal; la absorción del tacrolimus es pobre y errática, en este proceso influye la baja solubilidad del medicamento y la motilidad gastrointestinal. (52,61)

En un análisis farmacocinético más que la absorción, al analista le interesa conocer más acerca de la biodisponibilidad, definiéndose ésta como la fracción del fármaco que llega a su sitio de acción.

En el caso del tacrolimus la biodisponibilidad es pobre y muy variable se reporta desde un 4 hasta un 89%; se ve reducida en presencia de alimentos sin importar el tipo de órgano trasplantado ⁽⁶¹⁾. Otros autores describen a la biodisponibilidad entre un 17 y un 22%, o de 9 a 43%, esto depende del tipo de población estudiada. Por otra parte, las concentraciones pueden verse severamente modificadas en presencia de medicamento hasta en un 27% ⁽⁶²⁻⁶⁵⁾.

Autores que realizaron estudios de tacrolimus en voluntarios sanos, obtuvieron un ABC y una C_{máx} reducidas en un 37 y 77%, respectivamente, después de una comida rica en grasas, mientras que en una comida rica en carbohidratos fueron reducidos entre 28 y 65%, respectivamente ⁽⁶²⁻⁶⁵⁾.

b) Distribución del tacrolimus

Una vez que el fármaco se absorbe después de una administración oral o por medio de vía intravenosa, llega a torrente sanguíneo pudiendo ser distribuido en el líquido intersticial y celular, es decir, donde el fármaco es difundido o transportado desde el espacio intravascular hasta los tejidos y células corporales. Los patrones de distribución del medicamento reflejan algunos factores fisiológicos y propiedades fisicoquímicas.

El tacrolimus presenta una amplia distribución principalmente en riñones, pulmones, páncreas, hígado, corazón y bazo, éste es un fármaco capaz de atravesar la barrera placentaria y encontrarse en leche materna incluso en concentraciones similares a los detectados en torrente sanguíneo ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾.

c) Metabolismo del tacrolimus

El metabolismo puede definirse como el conjunto de reacciones bioquímicas que produce modificaciones sobre la estructura química de una cierta sustancia. Los fármacos se eliminan del cuerpo mediante el metabolismo y excreción, siendo el hígado y el riñón, los órganos más importantes para este proceso ⁽⁶⁶⁾.

El tacrolimus es metabolizado en más del 99% por vía hepática y por el CYP450-3A4, se transforma en metabolitos activos e inactivos, los cuales algunos no han sido identificados; en la administración por vía intravenosa, menos del 1% es eliminado sin cambios por vía renal, ya que la mayor parte del fármaco es metabolizado y excretado en heces ^(62,63,65-67).

d) Eliminación del tacrolimus

Tiempo de vida media.

El tiempo de vida media o periodo de vida media de una reacción química al tiempo necesario para que se consuma o se transforme la mitad de la concentración inicial.

El tacrolimus puede presentar variabilidad en diferentes poblaciones; en la Tabla III se muestran los resultados de un estudio realizado en pacientes afroamericanos, blancos y latinos, observando el tiempo de vida media ^(3,11,13,28).

Tabla III. Variabilidad del tiempo de vida media en diferentes poblaciones (pacientes afroamericanos, latinos y blancos), a una dosis específica.

POBLACIÓN	n (PACIENTES)	DOSIS	t_{1/2} (HORAS)
Afroamericanos	10	5 mg	25.8 (25.8-33.2)
Blancos	12	5 mg	25.4 (22.0-30.8)
Latinos	12	5 mg	24.8 (21.8-28.9)

Adaptado de Mancinelli L., Frassetto L., Floren L., Carrier S., Benet L., Christians U.,
The pharmacokinetics and metabolic disposition of tacrolimus: A comparison across
ethnic groups. *Clinical Pharmacology and therapeutics*. 1: 2001: 24-31

B) Parámetros farmacocinéticos de tacrolimus

a) Volumen aparente de distribución de tacrolimus

El volumen de distribución es un parámetro farmacocinético que permite medir la amplitud de la distribución de un fármaco en el organismo. La magnitud de este volumen será dependiente de la capacidad del fármaco para unirse a proteínas plasmáticas o tisulares; los fármacos que presenten un alto grado de afinidad por los tejidos tenderán a poseer elevados valores de volumen de distribución, indicativo de una amplia difusión tisular del fármaco. Por el contrario, los que se unen en alta proporción a proteínas plasmáticas pueden mostrar valores altos o bajos en este parámetro. El volumen de distribución se expresa en unidades de volumen o volumen/peso.

Tacrolimus presenta un volumen de distribución variado, en razón al tipo de determinación; el volumen de distribución en sangre es de aproximadamente 50 L, mientras que en el plasma se encuentra aproximadamente en 1000 L. El volumen de distribución aparente de tacrolimus oscila entre 0.85-1.91 L/kg, la variación de este volumen de distribución depende en gran medida del órgano trasplantado, otros autores hacen referencia a un volumen de distribución desde 5-65 L/kg, en la Tabla IV se reportan diversos estudios realizados. ^(10,12,28,65,66)

Tabla IV. Volumen de distribución en sujetos sanos y pacientes con trasplante renal

POBLACIÓN	n (PACIENTES)	Vd (L/Kg)
Voluntarios sanos	16	1.94 ± 0.31
Trasplante renal	19	104.8 ± 41.9
	7	1.5 ± 0.27
	15	1.58 ± 0.45
	19	104.8 ± 41.9

n. Tamaño de la muestra

Vd. Volumen de distribución.

Adaptado de: Kasiske B.L., Cangro C.B., Hariharan S., Hricik D.E., Kerman R.H., Roth D. et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Am J Transplant 2001; 1(Supl2): 1-95.

La eficacia de un fármaco puede ser afectada por el grado de unión a proteínas dentro del plasma sanguíneo; la mínima parte unida de un fármaco puede atravesar de manera eficiente las membranas celulares o difundirse, la albúmina, lipoproteínas, glicoproteínas, “ α ” y “ β ” globulinas son proteínas a las cuales se une. Una vez que el fármaco se encuentra en torrente sanguíneo se presenta en dos formas, unido y no unido a proteínas, esto dependerá de la afinidad específica del fármaco con el plasma, es decir, una proporción del fármaco puede unirse a proteínas plasmáticas y el resto quedar libre, siendo esta última la que exhibe los efectos farmacológicos y es también la porción libre la que puede ser metabolizada o excretada ⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾.

La unión a proteínas puede influir en la vida media de eliminación del fármaco; la fracción unida puede actuar como depósito o reserva que es liberado lentamente como proporción libre. La fracción no ligada puede ser alterada por un número de variables tales como son la concentración de fármaco en el cuerpo, concentración de proteínas plasmáticas, fármacos concomitantes, una amplia unión a proteínas (entre 77 y 99%) que puede provocar alteraciones en las concentraciones de fármaco libre principalmente posterior a la operación ^(68,69).

C) Intervalo terapéutico de tacrolimus

El término intervalo terapéutico es un criterio estadístico que representa una combinación de curvas de probabilidad, obtenidas a partir de estudios realizados en amplias poblaciones. Para que las concentraciones de un fármaco tengan utilidad en la clínica, es siempre necesario el conocimiento de los intervalos terapéuticos en sangre, así como sus efectos tanto terapéuticos como tóxicos.

La relación puede presentarse de diferentes formas, aunque generalmente adopta la representación de una curva sigmoidea, de manera que al aumentar las concentraciones lo hacen los efectos observados hasta alcanzar un límite, por encima de éste no se consigue una mayor eficacia, pero sí se observan efectos no deseados como nefrotoxicidad o neurotoxicidad. En algunos fármacos la relación adopta la forma de campana o U invertida, de modo que, al aumentar las concentraciones por encima de un cierto valor, la eficacia puede disminuir e incluso desaparecer. Finalmente, es posible que las concentraciones que determinan la eficacia máxima, supongan un riesgo mínimo.

Las concentraciones comprendidas entre el nivel mínimo eficaz y máximo admitidas, deben obtenerse cuando el fármaco se encuentra al estado estacionario, es decir, que la cantidad de fármaco que se administra es igual a la cantidad de fármaco que se elimina; este hecho constituye uno de los puntos primordiales para la realización

del análisis farmacocinético, y brindar la mejor terapia farmacológica al paciente de acuerdo a las características y necesidades de éste ⁽⁶⁷⁾.

Diferentes autores utilizan diversos intervalos terapéuticos de 5 a 20 ng/mL dependiendo el comportamiento del paciente en el transcurso y evolución del trasplante. En la Tabla V se muestra el comportamiento de los niveles alcanzados de tacrolimus en sangre total relacionado al tiempo postrasplante, y en la Tabla VI el comportamiento de los niveles en la diferentes poblaciones estudiadas, ambos pueden tener relación por la actividad a nivel de la enzima CYP3A o la actividad de la glicoproteína. ^(10,12,28,48,73,83)

Tabla V. Relación que existe entre la concentración de tacrolimus y el tiempo postrasplante.

ÓRGANO	PERÍODO POSTRASPLANTE	Cmáx. (ng/mL)
Corazón	Terapia Inicial	
	Días 0-60	15-20
	Días 60-180	10-15
	Después 6 meses	8-10
	Después 6-9 meses en pacientes estables	5-10
Riñón		
	0-1 mes	15-20
	1-3 meses	10-15
	>3 meses	5-12

Cmáx. Concentración máxima

Adaptado de: Staats C., Tett S., considerations relating tacrolimus dosing in the elderly, Drug Aging 2005; 22 (7): 541-557

Tabla VI. Estudios realizados en diversos centros, muestran las concentraciones de tacrolimus en sangre, obtenidas de pacientes de diferente origen con trasplante de órgano sólido.

AÑO	TIPO DE POBLACIÓN	n (PACIENTES)	ÓRGANO TRASPLANTADO	Cp (ng/mL)	REF.
1996		25		5-8	45
1996	Japoneses	59	Riñón	27.5 ± 3.2	44
1997		10	Órgano solido	15	50
1999		16	Riñón	10	51
2001	Afroamericanos	10	Órgano solido	20.8 (14.9-32.2)	35
	Latinos	12	Órgano solido	33.0 (26.2-46.3)	
	Raza blanca	12	Órgano solido	37.8 (32.0-48.0)	
2001		111	Órgano solido	15	29

n. Tamaño de la muestra

Cp. Concentración plasmática

Adaptado de Mancinelli L., Frassetto L., Floren L., Carrier S., Benet L., Christians U.,
The pharmacokinetics and metabolic disposition of tacrolimus: A comparison across
ethnic groups. Clinical Pharmacology and therapeutics. Volumen 69 no. 1: 2001: 24-

31

Los cambios farmacocinéticos se ven alterados por el constante deterioro fisiológico progresivo que justifica la variabilidad interindividual, requiriendo de un especial interés y cuidado. La variabilidad de las concentraciones de tacrolimus en sangre total con respecto a la edad, está influenciada por los constantes cambios que se presentan a lo largo de la vida; si bien, este estudio no incluyó pacientes de edad geriátrica la disminución gradual de las funciones fisiológicas afectadas por el envejecimiento comienza a manifestarse, en el hombre a partir de los 25-30 años, a un ritmo que puede asemejarse a un proceso de orden cero aparente, con acusadas variaciones interindividuales y fuertemente condicionadas por hábitos de vida, estado nutricional y situaciones patológicas. Los cambios farmacológicos, como la disminución de la capacidad respiratoria, el flujo renal, aclaramiento renal entre otros, se presentan a esta edad; por otro lado. La capacidad de absorción de algunos fármacos se ve alterada a nivel gástrico por la disminución de la motilidad gástrica, aumento de pH gástrico, disminución de flujo sanguíneo intestinal y disminución de un área eficaz de absorción, son manifestadas años después provocando la necesidad por parte del equipo de salud monitoreando más estrechamente al paciente y realizando los ajustes forzosos en los intervalos terapéuticos de manera individualizada. Las recomendaciones de dosis y concentraciones para el tacrolimus, varían de centro a centro, y la gran inestabilidad farmacocinética interindividual, hace difícil la predicción de qué concentración será alcanzada con una dosis en particular o en un cambio de dosis. Los intervalos

terapéuticos no han sido basados en aproximaciones estadísticas. La mayoría de los estudios farmacocinéticos han involucrado intensos muestreos de sangre en pequeños grupos homogéneos en el período inmediato postrasplante, sin considerar que la edad es un factor que modifica dichas concentraciones. ^(13,17,32,70-72)

Es necesario recordar que el intervalo terapéutico no es más que un paréntesis de confianza; en los últimos años, el intervalo terapéutico establecido para algunos fármacos (aminoglucósidos, vancomicina o digoxina), ha sido redefinido en función de la indicación clínica y características del paciente. Asimismo, se ha propuesto una nueva metodología en monitorización que, a diferencia del concepto clásico de utilización del intervalo terapéutico, incorpora la denominada concentración a un tiempo específico (C_{max} o C_{min}), necesaria para alcanzar en cada paciente individualizado, según sus características clínicas, la mejor relación entre la eficacia y toxicidad del fármaco ⁽⁸¹⁻⁸³⁾.

En el Instituto Nacional de Cardiología la toma de las muestras sanguíneas en los pacientes con trasplante renal, son analizadas por el laboratorio de análisis clínicos; el manejo del intervalo terapéutico de tacrolimus en los primeros tres meses fluctúan entre 10 y 15 ng/mL, posteriormente las concentraciones que son recomendables mantener son entre 5 y 8 ng/mL.

2.6 PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS DE TACROLIMUS EN MÉXICO

Las presentaciones que se pueden encontrar en el mercado mexicano de tacrolimus tanto vía oral así como intravenosa se muestran en la Tabla VI^(65, 66,77)

Tabla VII. Presentaciones farmacéuticas que se encuentran disponibles en México.

CÁPSULAS	CONCETRACIÓN
Tacrolimus monohidratado equivalente a	1 mg de tacrolimus
Tacrolimus monohidratado equivalente a	0.5 mg de tacrolimus
Tacrolimus monohidratado equivalente a	5 mg de tacrolimus
SOLUCIÓN INYECTABLE	CONCETRACIÓN
Tacrolimus monohidratado equivalente a	5 mg de tacrolimus en 1 MI

A) Dosis establecida dependiendo el tipo de órgano trasplantado

La dosis recomendada para el uso de tacrolimus está relacionada al tipo de trasplante y tipos de población; estas dosis se mencionan en la Tabla VIII^(65, 66,77):

Tabla VIII. Dosis establecidas dependiendo el órgano sólido trasplantado y tipo de población tratada.

ADULTOS	DOSIS
Corazón	0.05-0.15 mg/kg/día dividido en dos dosis
Corazón-pulmón	0.1 mg/kg/día dividida en dos dosis
Riñón	0.15-0.3 mg/kg/día dividido en dos dosis
Hígado	0.1-0.2 mg/kg/día dividida en dos dosis
Pulmón	0.1-0.15 mg/kg/día dividida en dos dosis
Riñón/páncreas	0.05-0.2 mg/kg/día
PACIENTES PEDIÁTRICOS	DOSIS
Riñón	0.15-0.3 mg/kg/día dividida en dos dosis.
Hígado	0.15-0.3 mg/kg/día dividida en dos dosis.

2.7 REACCIONES ADVERSAS

A causa de la absorción limitada y errática, y de biodisponibilidad, la misma dosis diaria, utilizada en el paciente puede producir concentraciones significativamente diferentes dependiendo de la etapa en que se encuentre el trasplante. El tacrolimus es un fármaco que puede dar lugar a efectos adversos graves, relacionados a dosis-dependiente, entre las que se destaca nefrotoxicidad, neurotoxicidad.^(8,52,54-56) En la Tabla IX se hace referencia de algunas reacciones adversas que se han encontrado y relacionado con los niveles de tacrolimus en sangre.⁽⁸³⁻⁸⁵⁾

Tabla IX. Reacciones adversas relacionadas a dosis-concentración ⁽⁸³⁻⁸⁵⁾.

AÑO	n (PACIENTES)	ÓRGANO TRASPLANTADO	Cp. (ng/mL)	REACCIONES ADVERSAS
1996	25		<4	Rechazo de órgano
			>10	Hiperglucemia
1997	-	Órgano solido	>15	Nefrotoxicidad
1999	16	Riñón	>30	Nefrotoxicidad y Neurotoxicidad
			10	Hiperglucemia
2001	111	Órgano solido	>15	Nefrotoxicidad

n. Tamaño de la muestra

Cp. Concentración plasmática

Las reacciones adversas pueden presentarse desde el 25 hasta el 37% de los pacientes; en aproximadamente el 50% de éstos puede aparecer hipertensión arterial, asociada generalmente a una retención de sodio y líquidos, que generalmente es posible revertir con tratamiento diurético y/o betabloqueadores, así también se han reportado síntomas neurológicos como temblor, parestesia, cefalea ocasional, insomnio y crisis convulsivas⁽¹⁾.

Las infecciones son uno de los grandes problemas con los que se enfrentan los médicos que atienden a estos pacientes. Estos procesos están relacionados con la indispensable terapia inmunosupresora, cuyos efectos antiinflamatorios, particularmente de los corticoesteroides, pueden modificar la presentación clínica, retrasando el diagnóstico y tratamiento ⁽⁸⁰⁻⁸²⁾.

La incidencia de infección varía de acuerdo con múltiples factores, como el tipo de órgano trasplantado, la inmunosupresión, las complicaciones quirúrgicas o el momento de evolución. En la Tabla X se muestra la clasificación al tipo de infecciones a los que está expuesto el paciente con relación al tiempo postrasplante, las que ocurren en el primer mes son similares a las de cualquier paciente sometido a una cirugía mayor; entre el primer y el sexto mes, habitualmente son causadas por microorganismos oportunistas, y finalmente, la etiología de las infecciones tardías depende de las condiciones generales del paciente, éstas pueden deberse a

microorganismos comunes adquiridos en la comunidad en los pacientes en buenas condiciones, o a microorganismos oportunistas en los pacientes con rechazo crónico.⁽⁸⁶⁻⁸⁷⁾

Tabla X. Infecciones que pueden presentarse en pacientes con tratamiento farmacológico inmunosupresor después de ser trasplantado.

TIEMPO POSTRASPLANTE	INFECCIÓN	
Primer mes	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Neumonía ✓ Infección de herida quirúrgica ✓ Mediastinitis, peritonitis ✓ Abscesos intraabdominales ✓ Infección urinaria ✓ Infección relacionada con catéter 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bacteriemia ✓ Diarrea asociada con antibióticos ✓ Estomatitis por Herpes simplex ✓ Infecciones transmitidas por el injerto
Segundo a sexto mes	<p>Virus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Citomegalovirus • Virus Epstein-Barr • Hepatitis B y C • Virus Varicela-Zoster • Virus respiratorios <p>Bacterias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nocardiosis • Listeria spp. • Tuberculosis 	<p>Hongos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumocistosis • Criptococosis • Aspergilosis <p>Parásitos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Strongiloidiasis • Toxoplasmosis • Leishmaniasis • Tripanosomiasis
Posterior al sexto mes	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Infecciones comunes adquiridas en la comunidad (respiratorias, urinarias) ✓ Enfermedad linfoproliferativa postrasplante ✓ Micosis regionales 	

Adaptado de Arvelo C., Servicio de Medicina Interna. Hospital Militar Caracas,

Venezuela. 2005; 21 (3): 141-53

2.8 INTERACCIONES FÁRMACO-TACROLIMUS

Las interacciones fármaco-fármaco mostradas en la tabla XI pueden alterar la farmacocinética, como es un sinergismo o un antagonismo de alguno por la presencia del otro; la interacción fármaco-tacrolimus, más que con el inmunosupresor es directamente con los inhibidores del citocromo P450 (CYP) 3A4, provocando la disminución o incremento de las concentraciones de tacrolimus en sangre lo que repercute directamente en la posible presencia de reacciones adversas dosis-dependiente o reacciones de rechazo por concentraciones subterapéuticas.

Tabla XI. Interacciones medicamentosas con tacrolimus.

FÁRMACO	FÁRMACO CON EL QUE INTERACCIONA	EFEECTO DE LA INTERACCIÓN	MECANISMO DE LA INTERACCIÓN
Tacrolimus	Trimetropim/ sulfametoxazol	Las concentraciones de tacrolimus en plasma pueden verse incrementadas presentando riesgo de intoxicación	Desconocido
Tacrolimus	Ciclosporina	El riesgo de nefrotoxicidad se puede ver incrementada	Sinergismo
Tacrolimus	Fluconazol/ Itraconazol/ Ketoconazol	Las concentraciones de tacrolimus en plasma pueden verse incrementadas presentando riesgo de intoxicación	Alteración metabólica inhibiendo el citocromo P450
Tacrolimus	Macrólido	Las concentraciones de tacrolimus en plasma pueden verse incrementadas presentando riesgo de intoxicación	Alteración metabólica inhibiendo el citocromo P450
Tacrolimus	Rifamicinas	El efecto inmunosupresor puede disminuir. Esta disminución se puede ver reflejada 2 días después de iniciar el tratamiento con rifampicinas	Inductor metabólica
Tacrolimus	Nifedipino/ Verapamilo	Las concentraciones de tacrolimus en plasma pueden verse incrementadas presentando riesgo de intoxicación	La elevación de tacrolimus puede estar asociado con el incremento en la incidencia de nefrotoxicidad neurotoxicidad y diabetogenia
Tacrolimus	Amfotericina, cisplatino, ciclosporina,	Disminución de a eficacia del tacrolimus	Inducción Enzimática

	ibuprofeno		
Tacrolimus	Aminoglucósidos/ vancomicina	Incremento del riesgo de nefrotoxicidad	Reacción adversa de adición
Tacrolimus	Cisaprida/ metoclopramida	Incremento en la absorción de tacrolimus	Alteración metabólica inhibiendo el citocromo P450
	Antiácidos (hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio)	Disminución en la absorción de tacrolimus	Inducción del metabolismo de tacrolimus
	Anticonvulsivos (fenobarbital, primidona, carbamacepina), dexametazona, fenitoina, rifabutina, rifampicina	Disminución en la absorción de tacrolimus	Inducción del metabolismo de tacrolimus
	Micofenolato de mofetilo	Aumento significativo de las concentraciones de ácido micofenolato	
	Diuréticos ahorradores de potasio	Hipercalemia asociada a tacrolimus	

Adaptado de Tatro, D. S., A Wolters Kluwer Compañía, Drug Interaction Facts ed. 1998 EUA pp: 998-1002, Zuccheri, F.J. ; et al. Pocket Guide to Evaluations of Drug Interactions, American Pharmaceutical Association, tercera edición Canada 1999 pp : 367-8. Alberu J. Trasplante renal, publicaciones permanyer, México 2008 : 25-32.

2.9 MONITORIZACIÓN DE TACROLIMUS

Entre algunos de los beneficios de la monitorización del fármaco destacan el aumento de la supervivencia, rápida recuperación del paciente, acortamiento de estancia hospitalaria, reducción de efectos adversos y disminución de costos de fármaco y de hospitalización. ⁽⁸⁸⁾

Todos los fármacos deberían ser monitoreados; es evidente que la monitorización no está justificada para todos ellos; cuando se trata de fines prácticos, los fármacos que justifican monitoreo, deben presentar características tales como: situar en riesgo la vida del paciente, presentar un intervalo terapéutico estrecho, alto índice de reacciones adversas de consideración clínica, escasa relación entre dosis-concentración, entre otros. Existen estudios del tacrolimus en donde se muestra una marcada variabilidad inter e intraindividual. Asimismo, el tiempo postrasplante es un factor determinante, estudios realizados en sujetos adultos han reportado una disminución gradual de la dosis de tacrolimus a causa del incremento de las concentraciones en sangre total. ⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾

El tacrolimus no puede seguir denominándose un “nuevo” fármaco inmunosupresor, pues ya ha sido utilizado en miles de pacientes trasplantados y se ha convertido en el fármaco inmunosupresivo “estándar”. Lo anterior en razón de su variable farmacocinética e índice terapéutico estrecho, la monitorización de las

concentraciones es esencial para evitar los riesgos sobre o infra-inmunosupresión.⁽⁹¹⁾

Con la finalidad de mantener las concentraciones de tacrolimus en sangre total dentro del intervalo terapéutico, en el Instituto Nacional de Cardiología se realiza la toma de muestras sanguíneas posterior al trasplante renal; por lo anterior, el paciente inicia tratamiento inmunosupresor con tacrolimus en dosis de 0.14 mg/kg de peso corporal, dividido en dos dosis; manteniendo un intervalo terapéutico en los primeros tres meses postrasplante entre 10 y 15 ng/mL, y posteriormente como intervalo de mantenimiento entre 5 y 8 ng/mL; cabe mencionar que la toma de niveles en sangre únicamente son analizadas con la finalidad de aumentar o reducir la dosis dependiendo el nivel que el paciente presente. Algunos autores han observado un ascenso en la presencia de reacciones adversas como nefrotoxicidad y neurotoxicidad en concentraciones mayores a 15 ng/mL, otras como hipertensión e hiperglicemia son controladas farmacológicamente y reversibles al momento de disminuir las concentraciones; por otra parte, el riesgo de rechazo del órgano trasplantado está relacionado en la mayoría de los casos por concentraciones subterapéuticas y es por ello la importancia de llevar un control estrecho de dichos niveles.⁽⁸³⁻⁸⁵⁾

III. ANTECEDENTES

En 1996, Busutti y cols., realizaron un estudio con la finalidad de demostrar que existía la necesidad de efectuar un ajuste de dosis para los pacientes que se encontraban en tratamiento con tacrolimus. El estudio se llevó a cabo con 104 pacientes que recibieron trasplante de riñón; analizaron el comportamiento de las concentraciones de tacrolimus en sangre con respecto al tiempo postrasplante. Observaron la necesidad de reducir la dosis al paso del tiempo de recibido el órgano, ya que las concentraciones de tacrolimus se incrementaban gradualmente; por otro lado, se presentaron algunas reacciones adversas que se relacionaron a la concentración que fueron remitidas al momento de ajustar la dosis. ⁽¹⁵⁾

En el mismo año, Backman y cols., publicaron un estudio acerca del comportamiento farmacocinético de FK506 (nombre preclínico del tacrolimus) determinados por método ELISA. Se realizó la toma de muestras sanguíneas a 59 pacientes que recibieron trasplante de hígado. Los resultados arrojados fueron: concentraciones de tacrolimus en sangre entre 27.5 ± 3.2 ng/mL en pacientes con función renal normal y en caso de los pacientes con función renal alterada, se observó un incremento en las concentraciones de tacrolimus de 31.3 ng/mL. Concluyeron que, aun siendo la eliminación de tacrolimus por vía biliar en un porcentaje alto, se observaba que la función renal podía alterar la eliminación de este fármaco y

modificar algunos parámetros farmacocinéticos, así como, las concentraciones sanguíneas.⁽⁹²⁾

En 1996, Budde y cols., llevaron a cabo un estudio en 25 pacientes a los cuales se les realizó trasplante renal, encontrando que era necesario reducir la dosis de tacrolimus para tratar de mantener niveles sanguíneos entre 5-8 ng/mL. Dichos niveles se alcanzaron en el 70% de los pacientes después de haber transcurrido un mes de terapia. De igual manera, observaron la presencia de reacciones adversas a concentraciones de mayores de 10ng/mL; de la población en estudio 3 pacientes presentaron niveles por debajo de 4ng/mL, presentando rechazo del órgano sólido, por lo que concluyeron que el tacrolimus es un fármaco seguro y eficaz para evitar el rechazo de órganos siempre y cuando se encuentre en niveles de 5-8 ng/mL⁽⁷⁹⁾.

En 1997, Garrafo realizó un estudio farmacocinético de tacrolimus en pacientes que recibieron algún tipo de órgano sólido. El autor menciona la gran importancia de realizar monitoreo terapéutico mediante la toma de muestras sanguíneas para obtener concentraciones plasmáticas de este fármaco, tratando de mantenerlas en 15 ng/mL. Se demostró que era posible disminuir considerablemente la presencia de reacciones adversas relacionadas a las concentraciones sanguíneas, así como la disminución del rechazo de órganos en concentraciones bajas de este fármaco; así también, demostró que existe gran variabilidad inter e intraindividual y por ello era

necesario llevar a cabo un estrecho control de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus mediante ajuste de dosis.⁽⁸³⁾

En el año de 1999 Bottier y cols., realizaron un estudio en 16 pacientes que recibieron trasplante de riñón y llevaron como terapia el tacrolimus, con el objetivo de observar la aparición de reacciones adversas relacionadas a la concentración de dicho fármaco en sangre. Los resultados arrojados en este estudio fueron que a concentraciones de tacrolimus en sangre de 30 ng/mL, la incidencia de reacciones adversas tales como nefrotoxicidad y neurotoxicidad era alta (76%), a diferencia de las concentraciones de 10 ng/mL que fue 5.3%, de igual manera se encontró que la presencia de hiperglucemia en 14 de 16 pacientes en un periodo de 1 a 5 semanas después del trasplante de manera reversible al manejo de insulina, por lo que concluyeron que el monitoreo terapéutico de tacrolimus puede resultar una gran herramienta para disminuir la presencia de reacciones adversas como nefrotoxicidad y neurotoxicidad relacionadas con la concentración de este fármaco en sangre.⁽⁷³⁾

En el mismo año van Hoof y Christiaans, estudiaron el comportamiento del tacrolimus en pacientes con trasplante renal, con la finalidad de conocer cuál era la mejor farmacoterapia en estos pacientes. Observaron que el tacrolimus era el fármaco de elección para disminuir la prevalencia de falla terapéutica o rechazo de

órganos sólidos, menciona la importancia de mantener las concentraciones de tacrolimus en un intervalo terapéutico para evitar la presencia de reacciones adversas relacionadas a concentraciones sanguíneas de tacrolimus, siendo éste, un proceso reversible al ajuste de la dosis. ⁽⁸⁵⁾

Pierre y Roger, realizaron en el año 2001 un estudio farmacocinético de tacrolimus comparativo entre pacientes adultos y pacientes pediátricos que recibieron trasplante de órgano sólido; el estudio se realizó con la finalidad de conocer el comportamiento de algunos parámetros farmacocinéticos como t_{max} , biodisponibilidad, volumen de distribución y tiempo de vida media. El estudio arrojó datos tales como: t_{max} de 1.5h (0.7-2.3h) en población pediátrica a diferencia de 2.1h (0.8-3.4h) en pacientes adultos; asimismo en una biodisponibilidad de 22% vs 25% en niños y adultos respectivamente, Volumen de distribución de 1.2 kg/L (1-2) vs 2.6 L/kg (0.5-4.7) demostrando así, que existe variabilidad inter e intraindividual en dos poblaciones diferentes. ⁽⁹⁴⁾

En el mismo año Laviero y cols. realizaron un estudio sobre el comportamiento del tacrolimus en diferentes grupos étnicos que recibieron como alternativa un trasplante de órgano sólido. Se estudió a 10 pacientes afroamericanos, 12 de raza blanca y 12 latinos entre 19 y 44 años de edad con la administración de tacrolimus por vía intravenosa con una dosis de 0.015 mg/kg y continuando con cambio a vía

oral dosis de 5 mg/día respectivamente. Los resultados que se obtuvieron fueron muy variables ya que se encontraron concentraciones de 20.8 µg/L, 37.8 µg/L, 33 µg/L, vida media de 25.8 h, 25.4h, 24.8 h en administración intravenosa mientras que en la administración por vía oral se presentaron datos de concentración 28.3 µg/L, 26.4 µg/L, y 27.4 µg/L en pacientes afroamericanos, de raza blanca y latina respectivamente. Concluyeron que puede existir esta variabilidad de parámetros farmacocinéticos por la actividad enzimática intestinal con respecto CYP3A o actividad en glucoproteínas que existe en los diferentes grupos étnicos.⁽⁹⁴⁾

En el año 2001, Venkataramanan y cols., estudiaron la posible relación que existe entre las concentraciones elevadas de tacrolimus en sangre y la presencia de algunas reacciones adversas relacionadas dosis dependiente. Este estudio se llevó a cabo en 111 pacientes con trasplante de órgano sólido en 6 diferentes centros de trasplante, en un periodo aproximado de 12 semanas. Los resultados obtenidos fueron la presencia de nefrotoxicidad que se relacionaron a concentraciones mayores de 15 ng/mL por lo que se hace mención al monitoreo terapéutico como apoyo para evitar la presencia de reacciones adversas relacionadas a concentraciones sanguíneas, así como falla terapéutica por concentraciones supratrapeuticas.⁽⁷⁸⁾

Christine y cols., realizaron un estudio acerca del comportamiento farmacocinético de tacrolimus, en el año 2004, donde realizaron estudios comparativos sobre concentración de tacrolimus en sangre, biodisponibilidad, volumen de distribución en pacientes que habían recibido algún tipo de órgano sólido como: riñón, hueso, hígado. Este estudio demostró que la concentración de tacrolimus en sangre varía dependiendo el tipo de órgano sólido trasplantado y el tiempo de trasplante, al igual que la biodisponibilidad ya que se ve clínicamente disminuida en pacientes con trasplante renal que con otro tipo de órgano sólido recibido, el volumen de distribución presentó rangos en 2.4 ± 0.79 L/kg en pacientes que recibieron trasplante cardiaco en comparación con trasplante renal que fue 104.8 ± 41.9 L/kg concluyendo que existe una gran variabilidad inter e intraindividual, que aún con dosis administradas estandarizadas es difícil obtener un marco terapéutico óptimo, por lo que es importante el monitoreo terapéutico de este fármaco⁽¹⁰⁾.

Los estudios antes mencionados demuestran la gran variabilidad inter e intraindividual, que se presenta ante el uso de tacrolimus, ya que las concentraciones que manejan como intervalo terapéutico son variables dependiendo el tipo de población estudiada. Se ha demostrado, que se pueden presentar reacciones adversas tales como nefrotoxicidad y neurotoxicidad, por mencionar las de mayor importancia clínica, que están directamente relacionadas a

concentraciones elevadas de tacrolimus, así como el desarrollo de rechazo de órgano en concentraciones por debajo del intervalo terapéutico.

Hasta la fecha, no se encontraron informes de estudios que se hayan realizado en México, respecto al comportamiento cinético del tacrolimus en pacientes trasplantados.

IV. JUSTIFICACIÓN

La dosis excesiva de inmunosupresores conlleva a la aparición de infecciones oportunistas y al desarrollo de neoplasias malignas. La toxicidad directa que se deriva de los mismos constituye uno de los mayores problemas que afectan a la supervivencia y a la calidad de vida del paciente, conduce a graves patologías como la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal irreversible y la pérdida de masa ósea. Por otro lado, tanto la hipertensión como la diabetes y la hiperlipidemia contribuyen, potencialmente, al desarrollo del rechazo crónico y son causa frecuente de morbilidad y mortalidad a largo plazo.^(95,96)

La acción de cualquier fármaco requiere que haya una concentración adecuada de éste en el medio que baña al órgano diana, para la mayoría de los fármacos el efecto se relaciona con el tiempo entre el aumento y la disminución en la concentración en tejido.

El tacrolimus es un inmunosupresor utilizado ampliamente, siendo aún más eficaz que la ciclosporina en la disminución del rechazo de órganos sólidos como riñón y corazón, por lo que es necesario alcanzar las concentraciones plasmáticas rápidamente, dentro del intervalo terapéutico y mantenerlas con el propósito de

lograr un éxito farmacológico, disminuyendo la presencia de reacciones adversas relacionadas a la concentración de fármaco como es la nefrotoxicidad^(77,92).

En estudios internacionales se ha determinado concentraciones de tacrolimus a partir de la respuesta del paciente a dosis establecida, arrojando resultados variados dependiendo de la población, tiempo de trasplante y órgano trasplantado con intervalo desde 5 ng/mL hasta 15 ng/mL imperando la necesidad de ajustar la dosis en falla renal y/o hepática, evitando toxicidad por tacrolimus ⁽⁷¹⁻⁷⁵⁾.

En el Laboratorio de Química Clínica del Instituto Nacional de Cardiología, se realiza la toma de muestras sanguíneas y medición de tacrolimus a pacientes que han recibido trasplante de riñón y/o corazón desde el inicio del tratamiento. Sin embargo, no se ha documentado aún el comportamiento completo, ni el seguimiento de manera puntual de dicho fármaco. El presente documento pretende fundamentar a través de estudios, prácticas y análisis, evidencias que permitan realizar las recomendaciones pertinentes al respecto.

V. OBJETIVO GENERAL

5.1 Evaluar el comportamiento de las concentraciones, con respecto al tiempo postrasplante, de los niveles de tacrolimus en sangre total, en pacientes que fueron sometidos a trasplante renal.

VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

6.1 Identificar las concentraciones de tacrolimus en sangre total, medidas por el Laboratorio de Química en el Instituto Nacional de Cardiología durante el periodo de Julio 2000 a Julio 2004.

6.2 Analizar el comportamiento de las concentraciones de tacrolimus en sangre total con respecto a la dosis administrada por kilogramo de peso, con la finalidad de llevar a cabo una comparación de esta, entre población mexicana y otras poblaciones.

6.3 Evaluar el comportamiento de las concentraciones de tacrolimus en sangre total, con respecto al tiempo de trasplante y por intervalos de edad y género, con la finalidad de llevar a cabo una comparación del comportamiento de éstos, entre población mexicana y otras poblaciones.

VII. METODOLOGÍA

7.1 Tipo de estudio

- A) Estudio retrospectivo transversal

7.2 Criterios de inclusión

- A) Pacientes de cualquier género de 18 a 65 años de edad, que hayan recibido trasplante renal en el Instituto Nacional de Cardiología dentro del periodo julio 2000 a julio 2004 y se encuentren con datos somatométricos.
- B) Pacientes que en el expediente mencione dosis e intervalo de dosis de tacrolimus.

7.3 Criterios de exclusión

- A) Pacientes que no hayan recibido un órgano sólido y que hayan recibido terapia con tacrolimus como tratamiento para otra patología.
- B) Pacientes que presenten menos de cuatro concentraciones de tacrolimus sangre total.
- C) Pacientes que no cuenten con datos del paciente (peso y edad).

7.4 Selección de individuos y tamaño de la muestra

- 7.4.1 La selección de la muestra se llevó a cabo de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión indicados.
- 7.4.2 La revisión de la bitácora del Laboratorio de Química Clínica, donde se obtuvieron las concentraciones de tacrolimus analizadas en pacientes del Instituto Nacional de Cardiología.
- 7.4.3 El tamaño de la muestra fue definido a lo largo del estudio.
- 7.4.4 Una vez obtenidas las concentraciones y datos somatométricos, se realizó la selección de pacientes con intervalo de edad de 18 a 65 años, que contaron con al menos 4 concentraciones de tacrolimus en sangre total, a fin de dar el seguimiento terapéutico.
- 7.4.5 Selección de pacientes por género (femenino y masculino)

7.5 Selección de pacientes por intervalo de edad en los siguientes subgrupos

- 7.5.1 Pacientes entre 18 y 24 años de edad
- 7.5.2 Pacientes entre 25 y 34 años de edad
- 7.5.3 Pacientes entre 35 y 44 años de edad

7.5.4 Pacientes entre 45 y 65 años de edad

7.6 Selección de pacientes en tiempo postrasplante en los siguientes subgrupos.

7.6.1 Pacientes que tratados con tacrolimus una vez trasplantados hasta los dos meses después de la cirugía.

7.6.2 Pacientes que se tratados con tacrolimus una vez trasplantados después de 2 meses y hasta 6 meses después de la cirugía.

7.6.3 Pacientes que se tratados con tacrolimus una vez trasplantados después de 6 meses y hasta 1 año después de la cirugía.

7.6.4 Pacientes que se tratados con tacrolimus una vez trasplantados mayor a un año después de la cirugía.

7.7 Determinación de la dosis en mg/kg de peso a partir de la dosis administrada por día.

7.7.1 La determinación de la dosis ponderal se realizó en razón del peso corporal del paciente y la dosis de tacrolimus administrada por día.

7.7.2 Construcción de graficas de concentración de tacrolimus en sangre total contra la dosis administrada/Kg de peso.

7.8 Construcción de gráficas de concentración de tacrolimus en sangre total contra tiempo de tratamiento postrasplante.

7.8.1 La elaboración de gráficas se efectuó en subgrupos de género, edad y tiempo postrasplante.

7.9 Construcción de gráficas de concentración de tacrolimus en sangre total en relación a la edad del paciente.

7.10 Análisis de datos

A partir de las varianzas de cada grupo se procederá al cálculo de la distribución F con la finalidad de conocer si existe relación entre el comportamiento de las concentraciones en los diferentes grupos en relación a la edad y al tiempo postrasplante, así como, de la determinación de la desviación estándar.

VIII. RESULTADOS

8.4 Selección de individuos y tamaño de la muestra

- A) La selección de la muestra fue determinada por los criterios de inclusión establecidos, recabando los datos del paciente.
- B) La información del paciente, así como las concentraciones del fármaco, se obtuvo mediante la revisión de las bitácoras que maneja el Laboratorio de Química Clínica, así como de expedientes clínicos electrónicos.
- C) El total de muestras analizadas fue de 1487, en 95 pacientes incluidos en el estudio considerando ambos géneros.
- D) Una vez determinada la población total fue seleccionada por género resultando un total de 44 pacientes del género femenino (46.32%) y 51 individuos del género masculino (53.68%).

8.5 Selección de pacientes por intervalo de edad

A partir del conocimiento acerca de los constantes cambios fisiológicos que se ven manifestados entre los 25 y 30 años de edad; como son las alteraciones del tracto digestivo y metabólicos siendo las primeras en manifestarse, son causas de modificación en el comportamiento farmacocinético por lo que se clasificó a la población en cuatro intervalos de edad que se menciona en la Tabla XII, con el propósito de relacionar el género y la edad con el comportamiento de los niveles de sangre total.

Tabla XII. Tamaño de la muestra por género y edad.

INTERVALO DE EDAD (AÑOS)	Género		Edad	
	MASCULINOS (n)	FEMENINOS (n)	μ (EDAD)	EE (EDAD)
18-24	12	13	20.64	± 1.923
25-34	17	18	29.54	± 2.915
35-44	14	7	39.82	± 3.082
45-65	8	6	52.28	± 6.161

n. Tamaño de la muestra (pacientes)

μ . Valor promedio (años)

EE. Error Estándar (años)

8.6 Selección de pacientes en tiempo de tratamientos postrasplante

El número de pacientes que ingresaron al estudio fueron 95 (44 mujeres y 55 hombres) con un total de 1487 concentraciones de tacrolimus en sangre total; una vez seleccionada la población por intervalos de edad; se llevó a cabo la selección de la población en relación al tiempo postrasplante en cuatro subgrupos que se menciona en la tabla XIII.

Tabla XIII. Número de muestras de concentraciones de tacrolimus en sangre total en relación al tiempo postrasplante.

Niveles de tacrolimus en sangre total obtenidas por intervalo de edad en relación al tiempo postrasplante.					
INTERVALO DE EDAD (AÑOS)	0 A 2 MESES (N)	2 A 6 MESES (N)	6 A 12 MESES (N)	MAYOR DE 12 MESES (N)	N
18-24	110	93	62	83	348
25-34	140	111	100	221	572
35-44	96	80	69	109	354
45-60	56	41	41	75	213
TOTAL	402	325	272	488	1487

Cp. Concentración plasmática (ng/mL)

n. Número de Cp. Por intervalo de tiempo

N. Número de Cp. totales.

Una vez clasificados los pacientes por género, edad y tiempo postrasplante se llevó a cabo el cálculo de la media y error estándar mediante las ecuaciones 1 y 2 (Anexo 1). En la tabla XIV se muestran la media poblacional (μ) y error estándar (EE) de las concentraciones de tacrolimus en sangre total.

Tabla XIV. Comparación entre las medias de los niveles de tacrolimus en los cuatro intervalos de tiempo postrasplante, grupos de edad y género.

Promedio y error estándar de concentraciones obtenidas en 95 pacientes con injerto renal en relación al tiempo postrasplante

0 a 2 meses de tratamiento						
MASCULINO			FEMENINO			
Intervalo de edad	N	μ	EE	n	μ	EE
18-24 años	55	8.867	5.689	55	8.116	3.86
25-34 años	73	10.351	5.55	67	12.274	7.235
35-44 años	66	13.124	7.204	30	10.067	7.272
45-60 años	23	11.530	6.64	33	11.682	7.065
2 a 6 meses de tratamiento						
MASCULINO			FEMENINO			
Intervalo de edad	N	μ	EE	n	μ	EE
18-24 años	44	8.166	2.847	49	7.665	2.739
25-34 años	50	9.474	4.728	61	8.661	5.386
35-44 años	55	9.631	5.088	25	8.4	4.586
45-60 años	23	8.787	5.717	18	9.856	5.026

6 a 12 meses de tratamiento						
MASCULINO			FEMENINO			
Intervalo de edad	N	μ	EE	N	μ	EE
18-24 años	33	7.876	4.562	29	7.941	3.98
25-34 años	50	7.794	4.427	50	7.382	3.009
35-44 años	52	10.400	5.425	17	7.006	4.109
45-60 años	23	10.143	6.718	18	9.139	4.83

De 12 meses en adelante de tratamiento						
MASCULINO			FEMENINO			
Intervalo de edad	N	μ	EE	n	μ	EE
18-24 años	46	6.114	3.008	37	7.822	3.609
25-34 años	94	8.911	4.394	127	8.127	4.625
35-44 años	77	9.083	4.771	32	6.255	3.083
45-60 años	54	7.557	3.344	21	8.002	2.97

Cp. Concentración plasmática ng/mL

n. Número de Cp. Por intervalo de género y edad

μ . Valor promedio (ng/mL)

EE. Error Estándar

8.7 Determinación de la dosis en mg/kg de peso corporal a partir de la dosis administrada por día

En el Instituto Nacional de Cardiología en el servicio de nefrología se manejan dosis de (0.14 mg/kg peso corporal dosis/día); en la Tabla XV se reporta la dosis ponderal calculada a partir de la dosis por día entre los kilogramos de peso del paciente, así como el error estándar.

Tabla XV. Valores promedio y Desviación estándar de dosis ponderal de tacrolimus en 1487 dosis reportadas que fueron administradas a pacientes que recibieron tacrolimus como tratamiento farmacológico.

GÉNERO	NÚMERO DE PACIENTES	PROMEDIO DE DOSIS PONDERAL (mg/kg peso)	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Masculino	51	0.074	± 0.045
Femenino	44	0.082	± 0.050

La determinación de la dosis mg/kg peso corporal se calculó a partir de la dosis administrada por día entre el peso del paciente; esto fue realizado después de la clasificación por género. Fig.1, 2 se muestran las concentración de tacrolimus en pacientes masculinos y femeninos en relación a la dosis ponderal administrada.

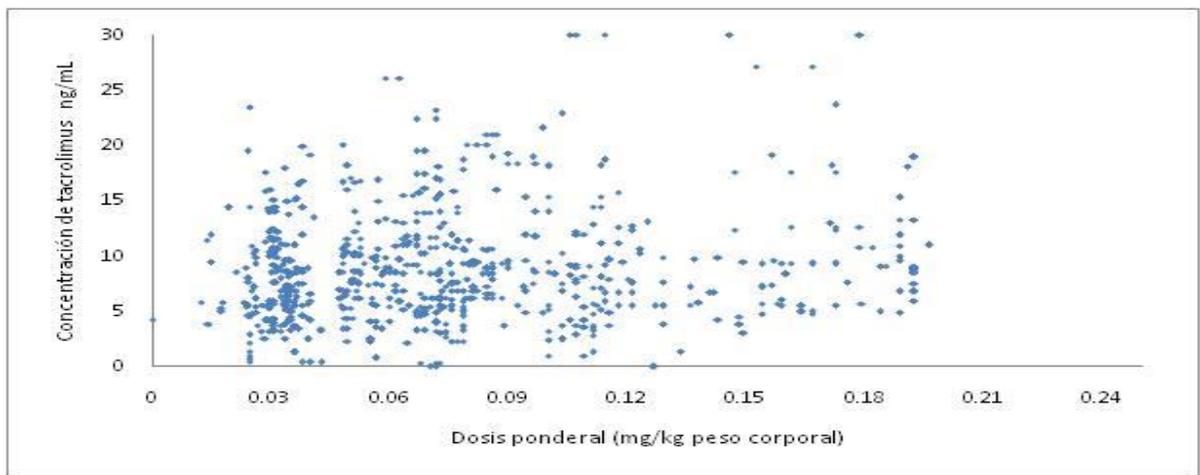


Figura 1. Concentraciones reportadas de tacrolimus en relación a la dosis ponderal calculada a partir de la dosis administrada en 24 horas ($r=0.14$) en pacientes masculinos ($n=818$) con intervalo de edad de 18 a 65 años.

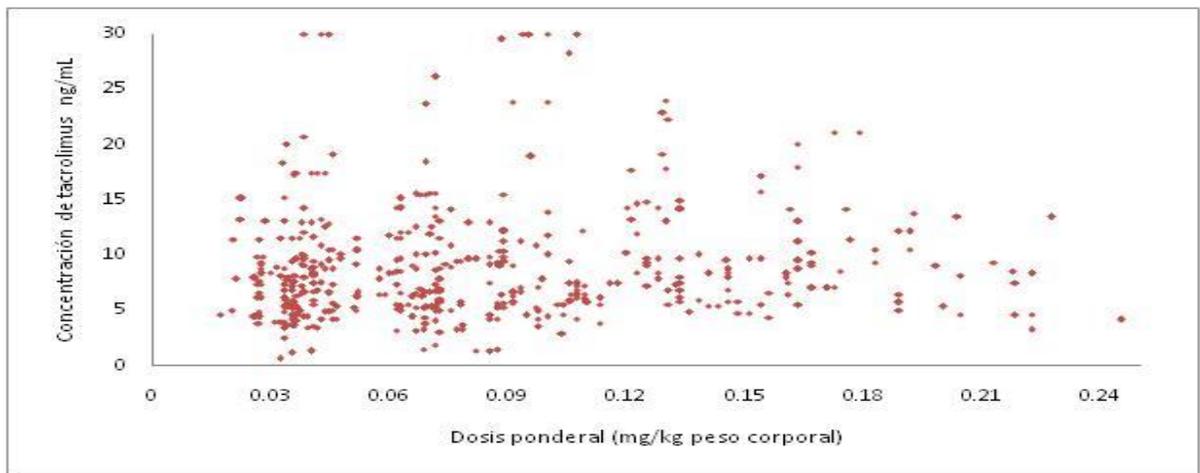


Figura 2. Concentraciones reportadas de tacrolimus en relación a la dosis ponderal calculada a partir de la dosis administrada en 24 horas ($r=0.08$) en pacientes femeninos ($n=669$) con intervalo de edad de 18 a 65 años

8.7.1 Selección muestras de pacientes en tiempo de tratamiento postrasplante en dosis inicial y dosis de mantenimiento.

El Instituto Nacional de Cardiología se rige por intervalos de concentraciones de tacrolimus establecidos en otros países, ya que actualmente, no existe un intervalo terapéutico establecido para la población mexicana, en este Instituto el intervalo terapéutico es entre 10 a 15 ng/mL durante los primeros tres meses de tratamiento y 5 a 8 ng/mL, posterior a tres meses, manejándolo como terapia de mantenimiento.

a) Pacientes con intervalo de edad entre 18 y 24 años.

De la población total de estudio, en este intervalo de edad ingresaron 25 pacientes (n= 142 niveles) que durante los primeros tres meses postrasplante, recibieron tratamiento inmunosupresor de tacrolimus; encontrando que sólo 30 concentraciones (12 del género masculino y 18 del femenino), se hallaron dentro del intervalo terapéutico propuesto, esto es únicamente el 21.1%; 98 niveles (69%) se muestran por debajo del límite inferior permitido y 14 (9.9%) se encuentran por arriba del límite superior.

En lo que respecta a las concentraciones de tacrolimus en la segunda fase del tratamiento (posterior a tres meses postrasplante), se obtuvieron 215 niveles; de los cuales solamente 98 niveles se encontraron dentro del intervalo terapéutico,

propuesto; es decir, en un 55.6%; 31 (14.4%) se presentaron niveles subterapéuticos y 86 niveles que respecta al 40% se encuentran en concentraciones supraterapéuticas; dando un total 54.4% se localizaron fuera de los límites mínimos y máximos establecidos.

b) Pacientes con intervalo de edad entre 25 y 34 años.

Los niveles de tacrolimus en sangre total obtenidos a partir de pacientes entre 25 y 34 años de edad, fueron un total de 35 (n=165 niveles) con manejo farmacológico inmunosupresor de dicho fármaco en los primeros tres meses; encontrando 34 concentraciones (15 del género masculino y 19 del femenino) dentro del intervalo terapéutico esto significa únicamente el 20.6 %; 90 niveles (54.5%) se muestran por debajo de 10 ng/mL y 41 niveles (24.5%) superiores a 15 ng/mL).

En relación a las concentraciones de tacrolimus en la fase de mantenimiento (posterior a tres meses de tratamiento), se obtuvieron 397 niveles; de las cuales 191 niveles se encuentran dentro del intervalo terapéutico, propuesto, es decir 48.1%; 46 (11.6%) en niveles subterapéuticos y 160 valores (40.3%) en concentraciones supraterapéuticas.

c) Pacientes con intervalo de edad entre 35 y 44 años.

La observación realizada en este intervalo de edad es de 21 pacientes con tratamiento farmacológico de inmunosupresores en los primeros tres meses el 82.7% se encontró fuera del intervalo establecido, es decir únicamente el 17.3% (22 niveles) analizados se hallaron dentro de los intervalos terapéuticos; 64 niveles (50.4%) se muestran por debajo del límite inferior y 41 (32.3%) se encuentran fuera del límite superior permitido.

En lo que respecta a las concentraciones de tacrolimus en la segunda fase del tratamiento (posterior a tres meses postrasplante), se obtuvieron 208 niveles; de los cuales solamente 63 niveles se encuentran dentro del intervalo terapéutico, propuesto; es decir, 30.3%; 33 valores, (15.7%) presentaron niveles subterapéuticos y 113 niveles que respecta al 54.3% se encuentran en concentraciones supraterapéuticas; dando un total 69.7% se encontraron fuera de los límites mínimos y máximos establecidos.

d) Pacientes con intervalo de edad entre 45-65 años.

Se recolectaron 83 niveles de tacrolimus a partir del análisis en sangre total, obtenidos a partir de 14 pacientes entre 45 y 65 años de edad, con manejo farmacológico inmunosupresor de dicho fármaco en los primeros tres meses,

encontrando 16 concentraciones (5 del género masculino y 11 del femenino) dentro del intervalo terapéutico, únicamente el 19.3 %; 38 niveles (45.8%) se muestran por debajo de 10 ng/mL y 19 (22.9%) se encuentran superiores a 15 ng/mL.

En relación a las concentraciones de tacrolimus en la fase de mantenimiento (posterior a tres meses), se obtuvieron 149 niveles; de las cuales solamente 62 niveles se encuentran dentro del intervalo terapéutico, propuesto; es decir, 41.6%; 19 valores (12.8%) se encuentran subterapéuticos y 68 niveles (45.6%) en concentraciones supraterapéuticas.

8.8 Construcción de gráficas de concentraciones de tacrolimus en sangre total en relación al tiempo postrasplante.

8.8.1 A continuación, se presentan los gráficos obtenidos de los perfil farmacocinéticos realizados en pacientes entre 18 a 24 años (promedio de 20.64 y desviación estándar de ± 1.923), tratados farmacológicamente con tacrolimus durante los dos primeros meses posterior al trasplante

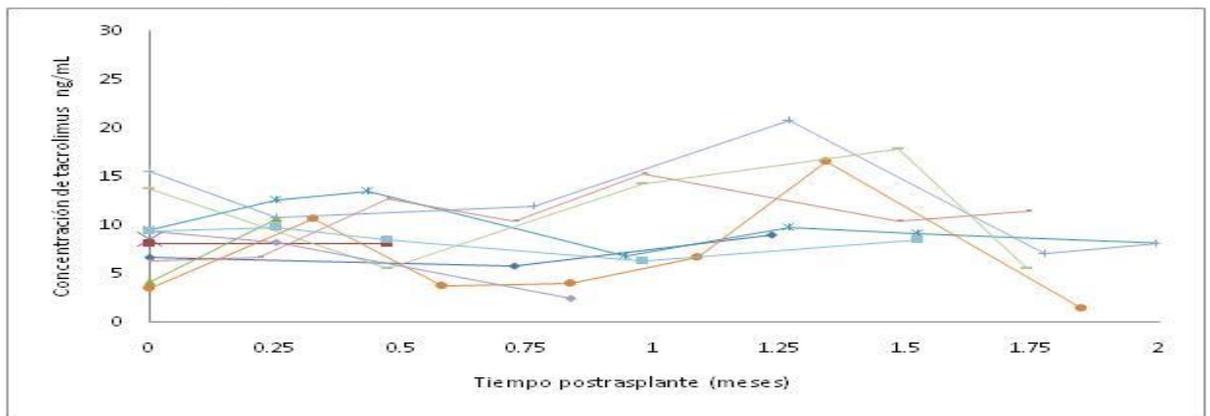


Figura 3. Perfil farmacocinético de 12 pacientes masculinos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=55 muestras), con promedio y desviación estándar de 8.87 y 5.68 respectivamente (Intervalo terapéutico 10-15 ng/mL).

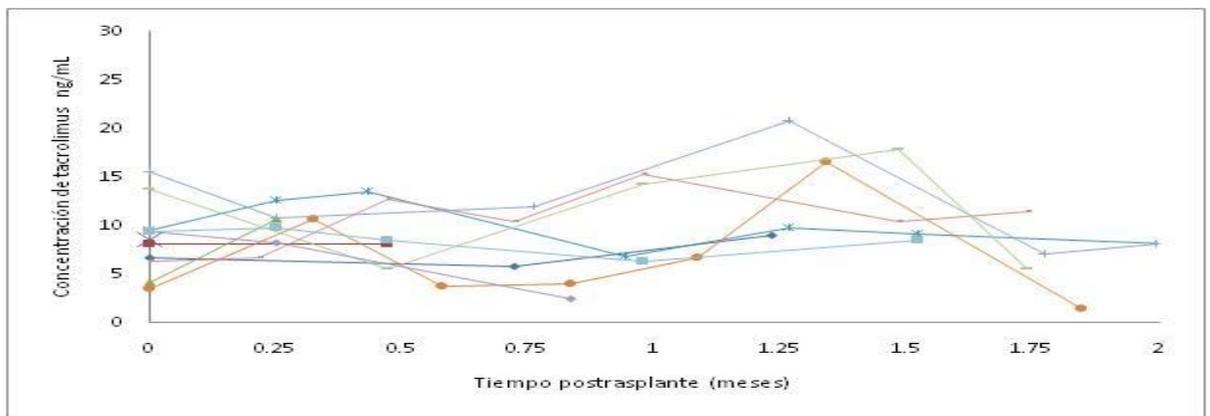


Figura 4. Perfil farmacocinético de 13 pacientes femeninos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=55), con promedio y desviación estándar de 8.11 y 3.86 ng/mL respectivamente (Intervalo terapéutico 10-15 ng/mL)

8.8.2 En las siguientes figuras se presentan los perfiles farmacocinéticos realizados en pacientes entre 25 a 34 años (promedio de 29.54 y desviación estándar de ± 2.91), tratados farmacológicamente con tacrolimus durante los dos primeros meses posterior al trasplante

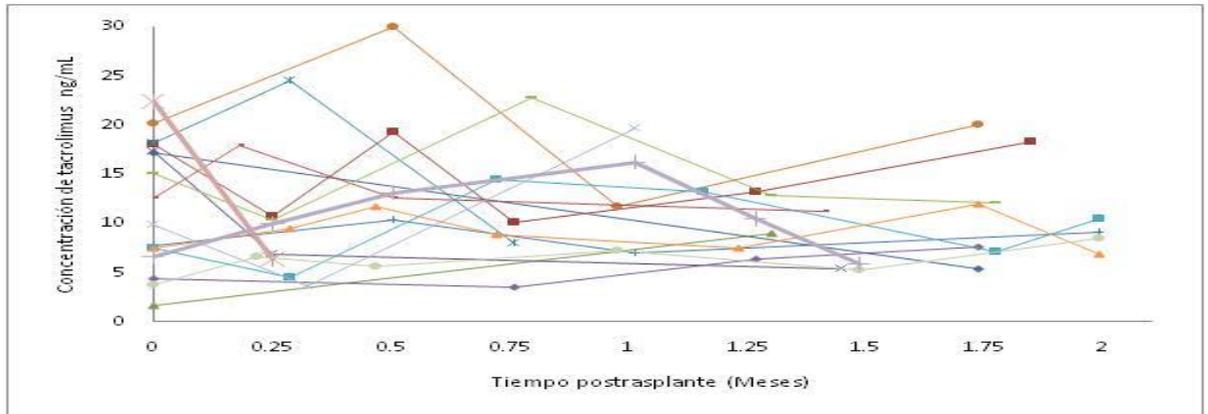


Figura 5. Perfil farmacocinético de 17 pacientes masculinos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=73 muestras), con promedio y desviación estándar de 10.35 y 5.55 respectivamente (Intervalo terapéutico 10-15 ng/mL).

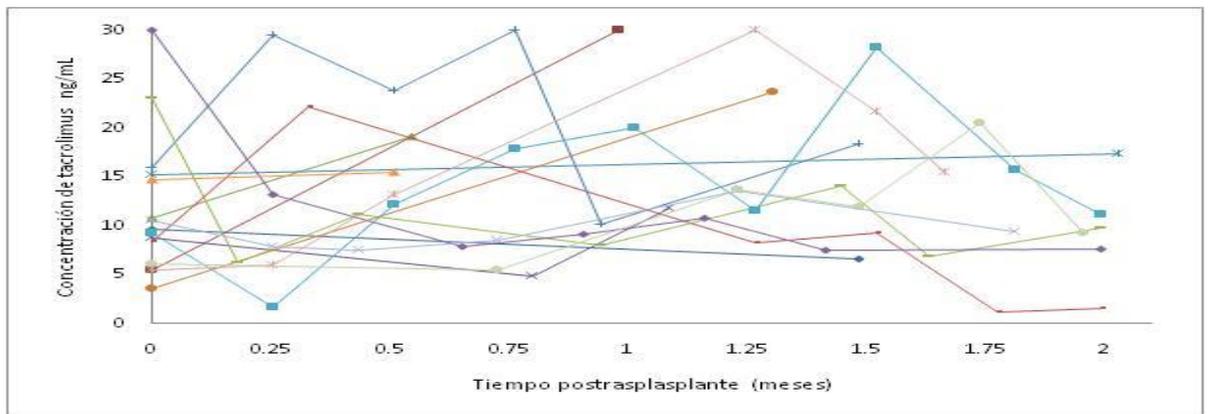


Figura 6. Perfil farmacocinético de 18 pacientes femeninos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=67), con promedio y desviación estándar de 12.27 y 7.23 respectivamente (Intervalo terapéutico 10-15 ng/mL)

8.8.3 En las figuras 7 y 8 se muestran los gráficos obtenidos de los perfil farmacocinéticos realizados en pacientes entre 35 a 44 años ($\mu= 39.82 \pm EE=3.08$), tratados farmacológicamente con tacrolimus durante los dos primeros meses posterior al trasplante

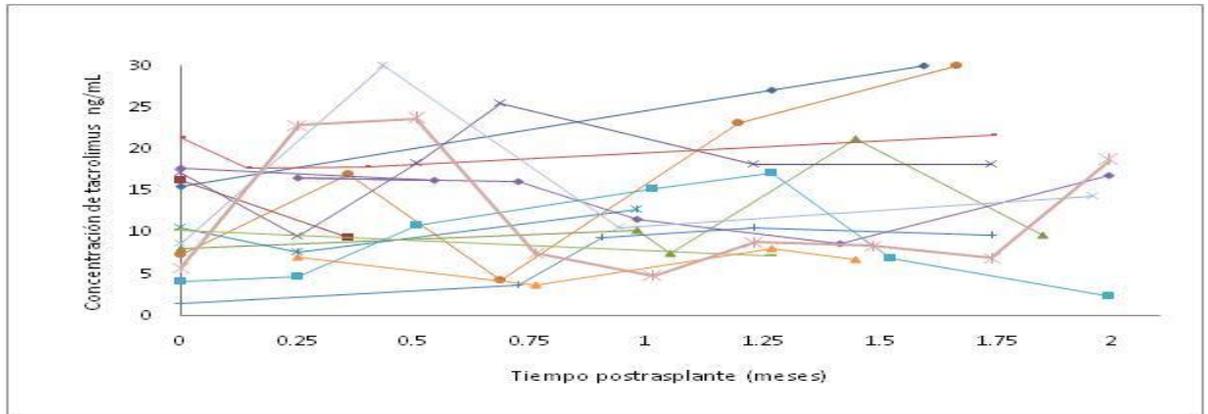


Figura 7. Perfil farmacocinético de 14 pacientes masculinos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=66 muestras), con promedio y desviación estándar de 13.12 y 7.20 respectivamente (Intervalo terapéutico 10-15 ng/mL).

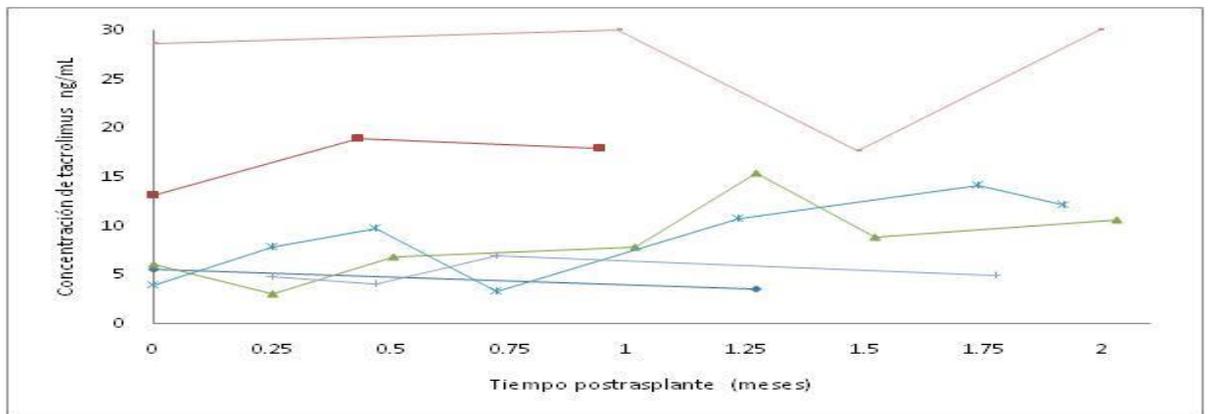


Figura 8. Perfil farmacocinético de 7 pacientes femeninos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=30), con promedio y desviación estándar de 10.06 y 7.27 respectivamente (Intervalo terapéutico 10-15 ng/mL)

8.8.4 Los perfiles farmacocinéticos que se muestran a continuación obtenidos en pacientes entre 45 a 65 años (promedio de 52.38 y desviación estándar de $\pm EE=6.16$), tratados farmacológicamente con tacrolimus durante los dos primeros meses posterior al trasplante

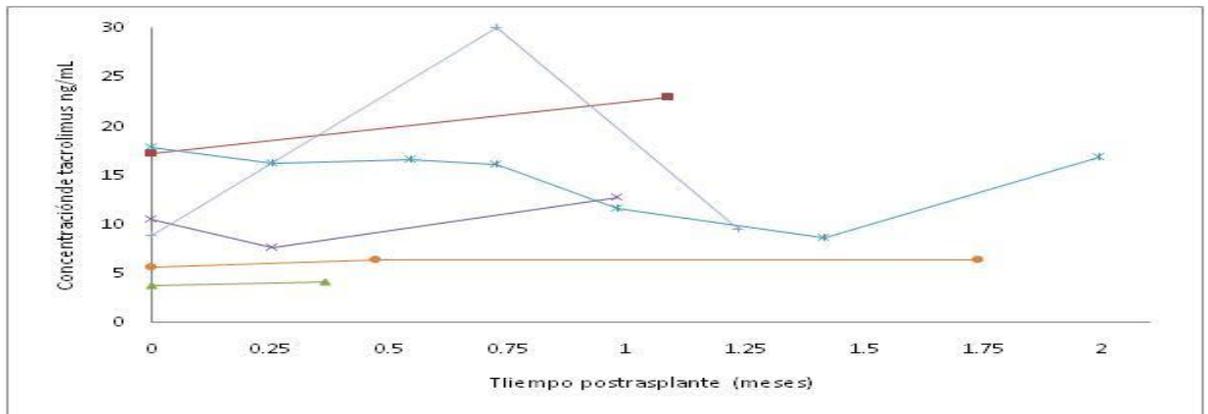


Figura 9. Perfil farmacocinético de 8 pacientes masculinos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=23 muestras), con promedio y desviación estándar de 11.53 y 6.64 respectivamente (Intervalo terapéutico 10-15 ng/mL).

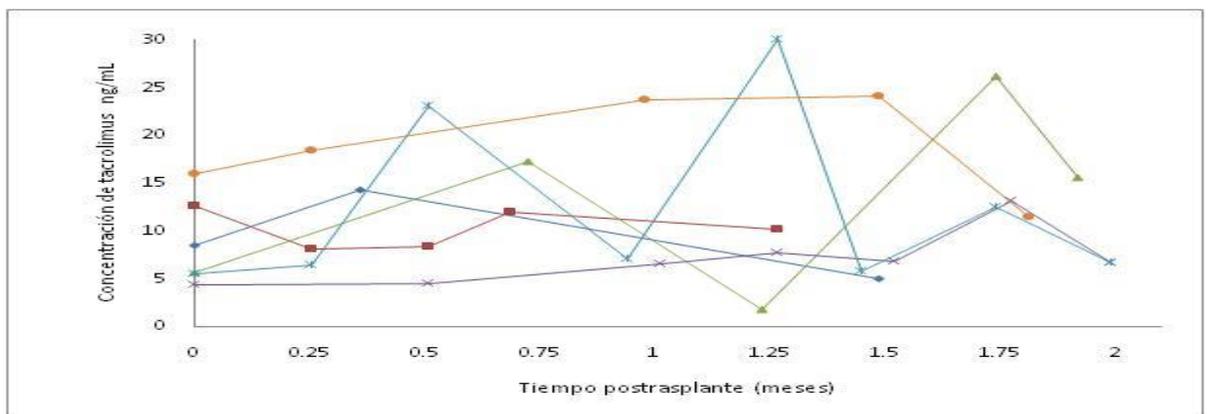


Figura 10. Perfil farmacocinético de 6 pacientes femeninos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=33), con promedio y desviación estándar de 11.68 y 7.06 respectivamente (Intervalo terapéutico 10-15 ng/mL)

8.8.5 Los perfiles farmacocinéticos que se presentan a continuación fueron realizados en pacientes de edad entre 18 a 24 (promedio de 20.54 y desviación estándar de ± 1.923), tratados farmacológicamente con tacrolimus durante los seis primeros meses posterior al trasplante.

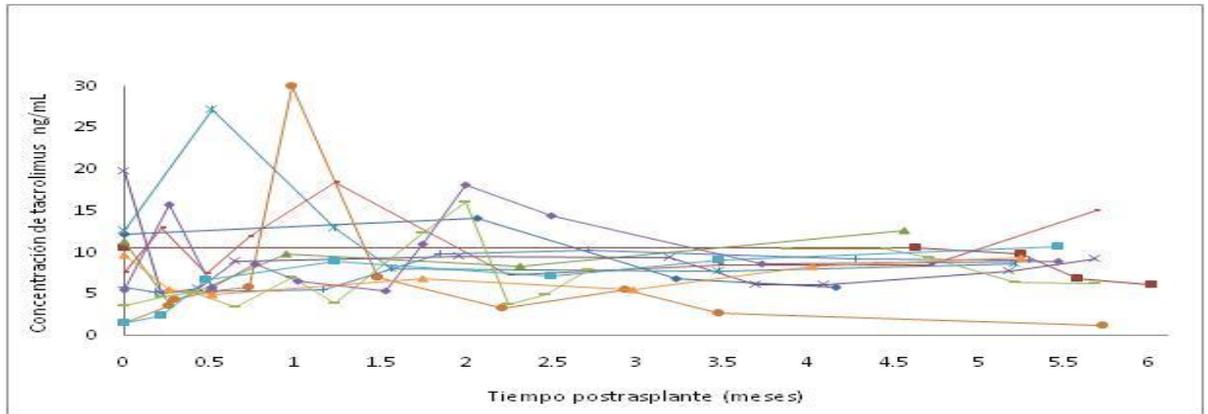


Figura 11. Perfil farmacocinético de 12 pacientes masculinos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=44 muestras), con promedio y desviación estándar de 8.17 y 2.85 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

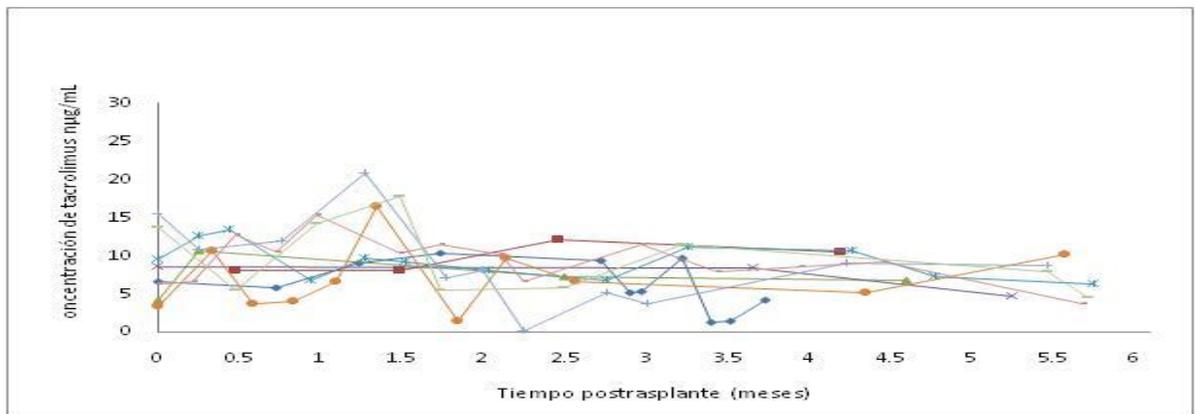


Figura 12. Perfil farmacocinético de 13 pacientes femeninos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=49), con promedio y desviación estándar de 7.66 y 2.74 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

8.8.6 Pacientes entre 25 a 34 años (promedio de 29.54 y desviación estándar de ± 2.91), tratados farmacológicamente con tacrolimus durante los seis primeros meses posterior al trasplante. Las figuras 13 y 14 muestran el comportamiento farmacocinéticos a partir de la construcción de perfiles.

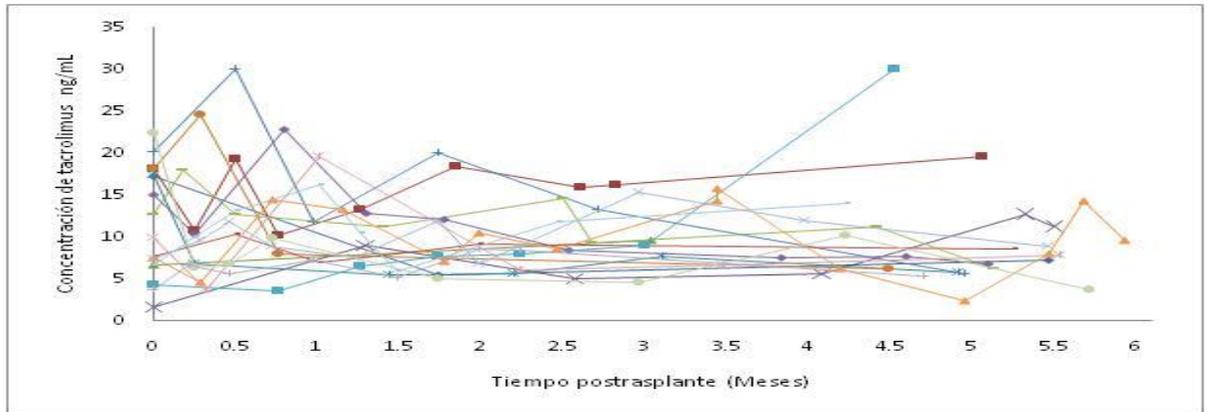


Figura 13. Perfil farmacocinético de 17 pacientes masculinos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=50 muestras), con promedio y desviación estándar de 9.47 y 4.73 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

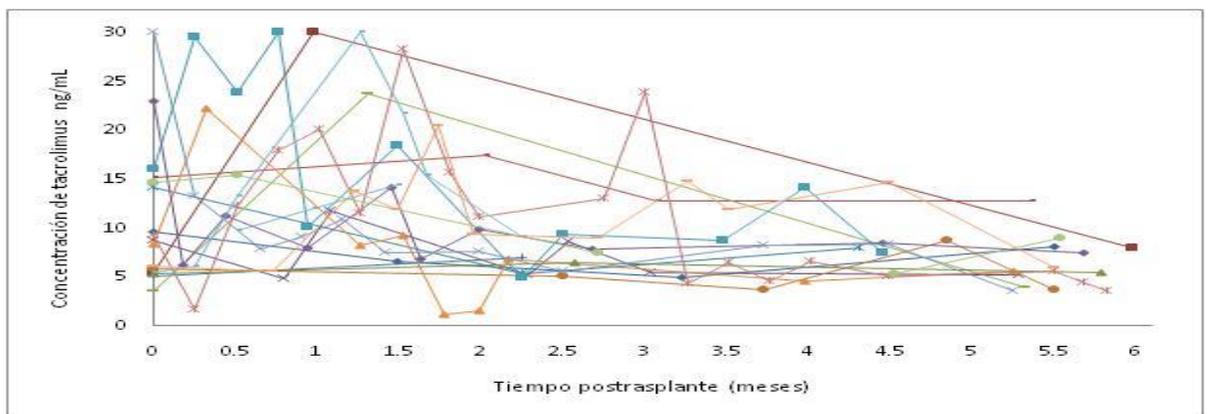


Figura 14. Perfil farmacocinético de 18 pacientes femeninos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=61), con promedio y desviación estándar de 8.67 y 5.39 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

8.8.7 En las siguientes figuras que se muestran a continuación se presentan los gráficos obtenidos de los perfil farmacocinéticos realizados en pacientes entre 35 a 45 años (promedio de 39.82 y desviación estándar de ± 3.08), tratados farmacológicamente con tacrolimus durante los seis primeros meses posterior al trasplante

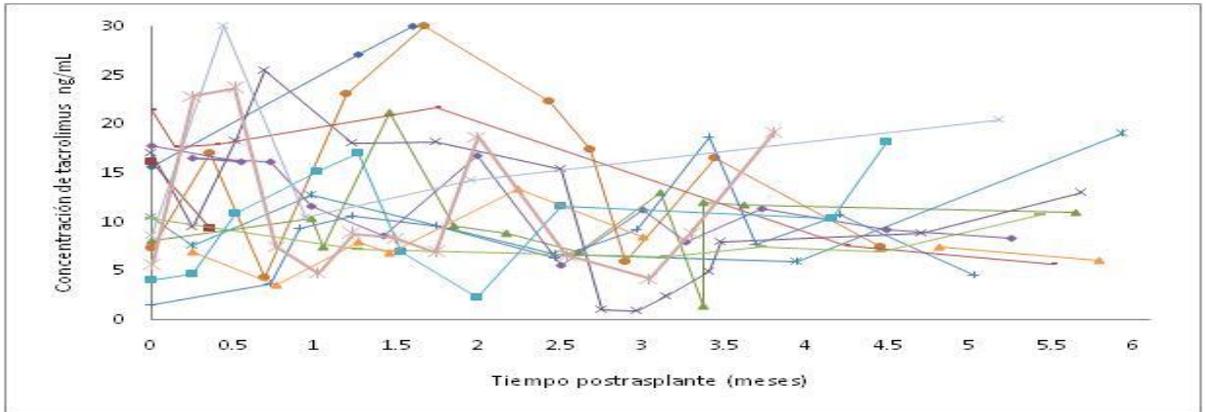


Figura 15. Perfil farmacocinético de 13 pacientes masculinos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=55 muestras), con promedio y desviación estándar de 9.63 y 5.01 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

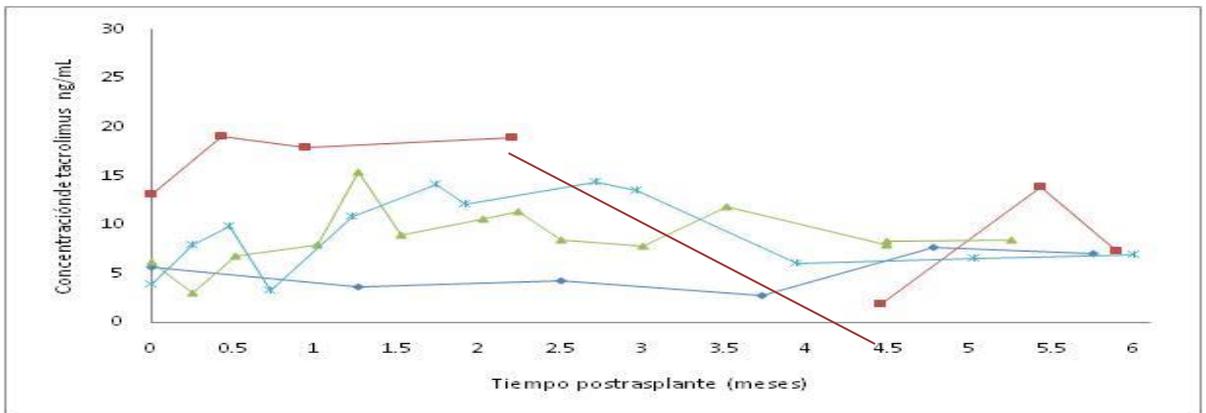


Figura 16. Perfil farmacocinético de 7 pacientes femeninos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=25), con promedio y desviación estándar de 8.67 y 5.68 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

8.8.8 En las figuras 17 y 18 se pueden observar los perfiles farmacocinéticos realizados en pacientes entre 45 a 65 años (promedio de 52.38 y desviación estándar de ± 6.16), tratados farmacológicamente con tacrolimus durante los seis primeros meses posterior al trasplante.

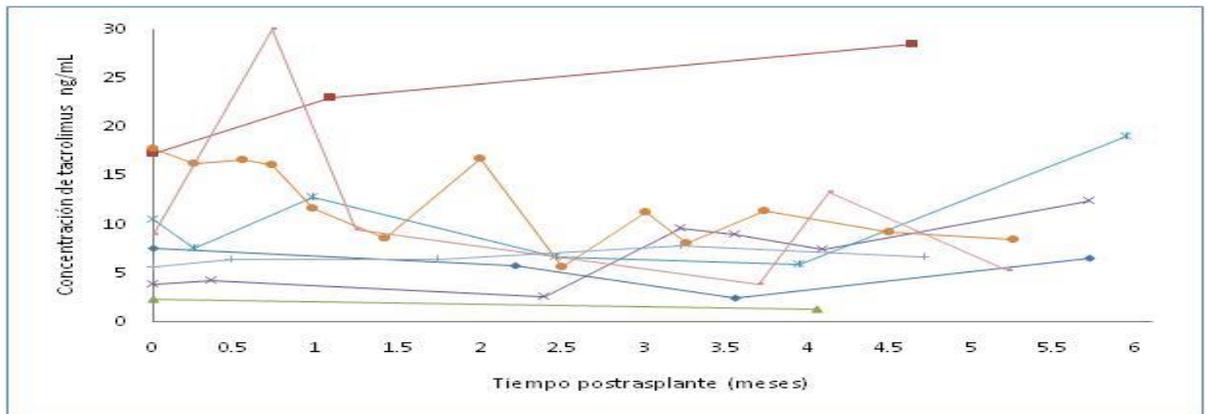


Figura 17. Perfil farmacocinético de 8 pacientes masculinos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=23 muestras), con promedio y desviación estándar de 8.79 y 5.72 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

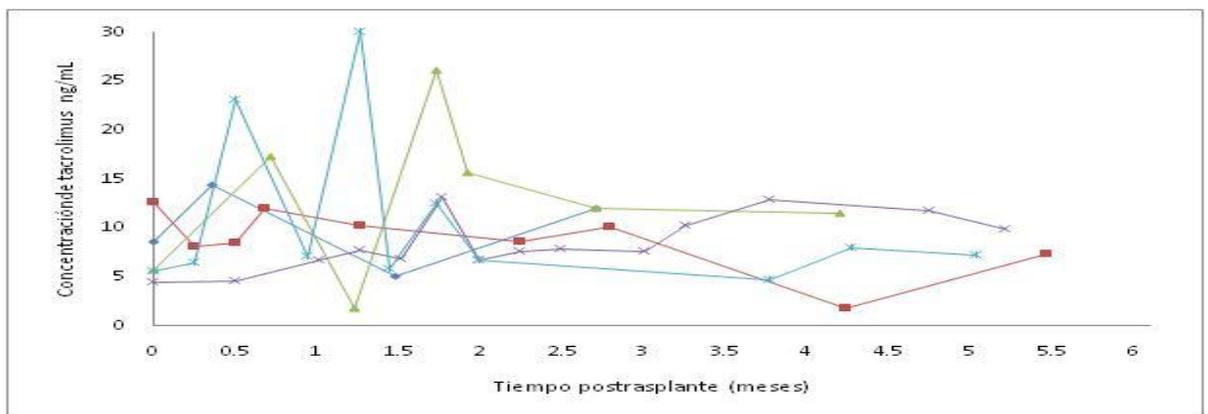


Figura 18. Perfil farmacocinético de 6 pacientes femeninos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=18), con promedio y desviación estándar de 9.86 y 5.03 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

8.8.9 A continuación se presentan los gráficos obtenidos de los perfil farmacocinéticos realizados en pacientes entre 18 a 24 años ($\mu= 20.64 \pm EE=1.93$), tratados farmacológicamente con tacrolimus durante el primer año posterior al trasplante.

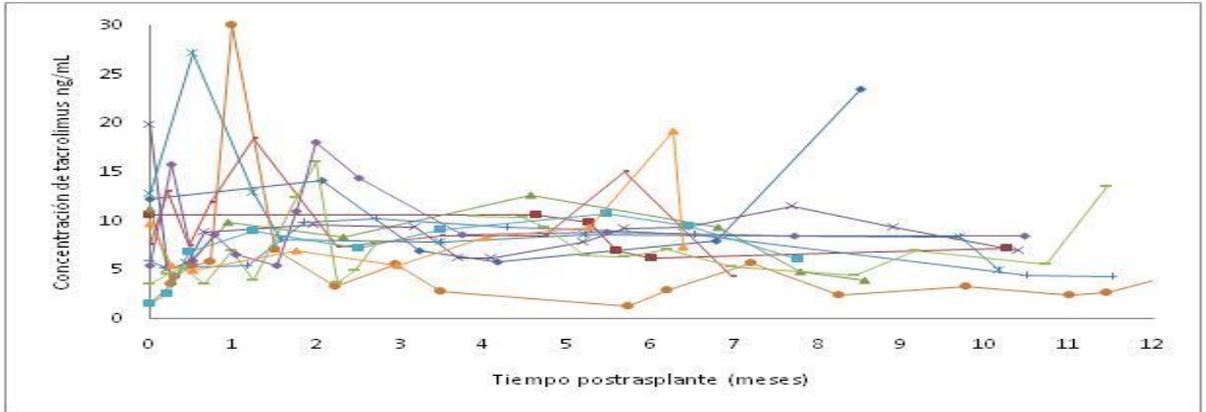


Figura 19. Perfil farmacocinético de 12 pacientes masculinos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=33 muestras), con una media muestral y error estándar de 7.88 y 4.56 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

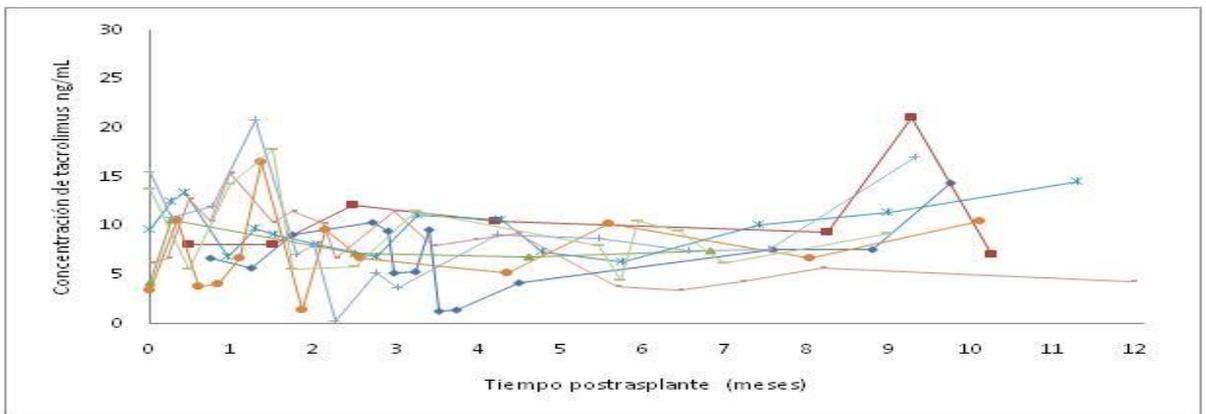


Figura 20. Perfil farmacocinético de 13 pacientes femeninos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=29), con una media muestral y error estándar de 7.94 y 3.98 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

8.8.10 A continuación se presentan los gráficos obtenidos de los perfil farmacocinéticos realizados en pacientes entre 25 a 34 años ($\mu= 29.54 \pm EE=2.91$), tratados farmacológicamente con tacrolimus durante el primer año posterior al trasplante .

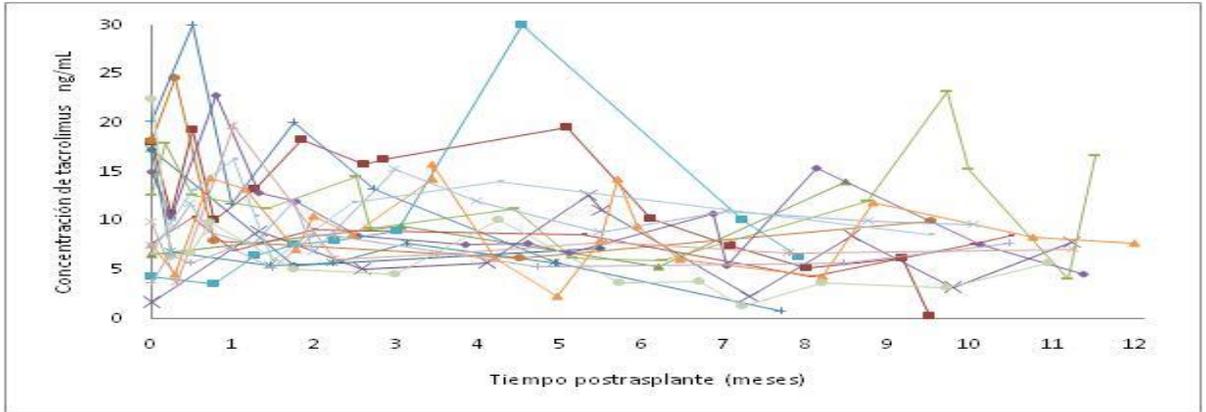


Figura 21. Perfil farmacocinético de 17 pacientes masculinos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=50 muestras), con una media muestral y error estándar de 7.79 y 4.42 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

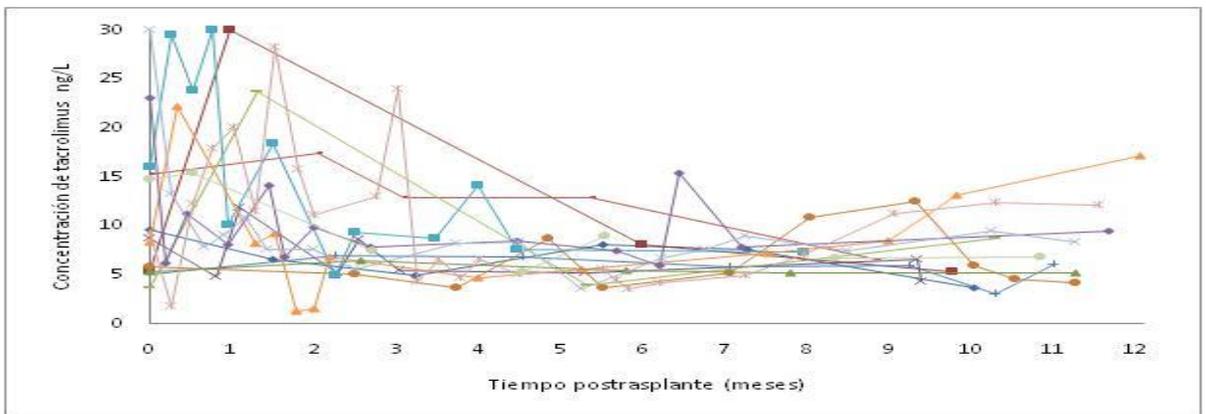


Figura 22. Perfil farmacocinético de 18 pacientes femeninos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=50), con una media muestral y error estándar de 7.38 y 3.00 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

8.8.11 A continuación se presentan los gráficos obtenidos de los perfil farmacocinéticos realizados en pacientes entre 35 a 44 años ($\mu= 39.82 \pm EE=3.08$), tratados farmacológicamente con tacrolimus durante el primer año posterior al trasplante

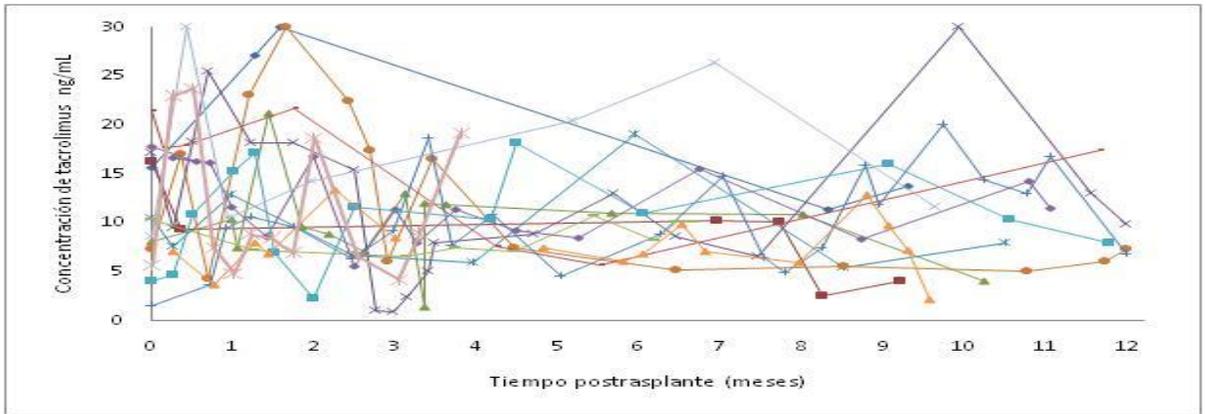


Figura 23. Perfil farmacocinético de 13 pacientes masculinos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=52 muestras), con una media muestral y error estándar de 10.04 y 5.42 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

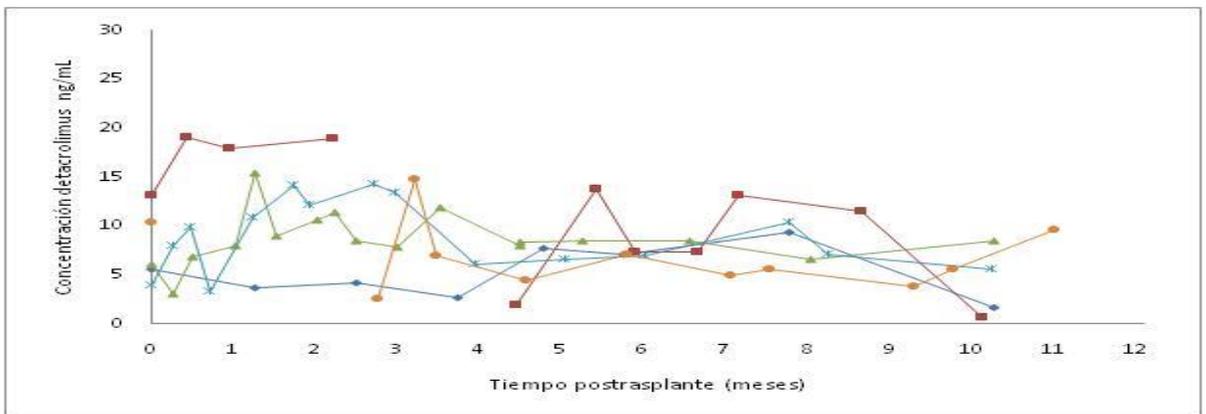


Figura 24. Perfil farmacocinético de 7 pacientes femeninos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=17), con una media muestral y error estándar de 7.00 y 4.11 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

8.8.12 A continuación se presentan los gráficos obtenidos de los perfil farmacocinéticos realizados en pacientes entre 45 a 65 años ($\mu= 52.38 \pm EE=6.16$), tratados farmacológicamente con tacrolimus durante el primer año posterior al trasplante

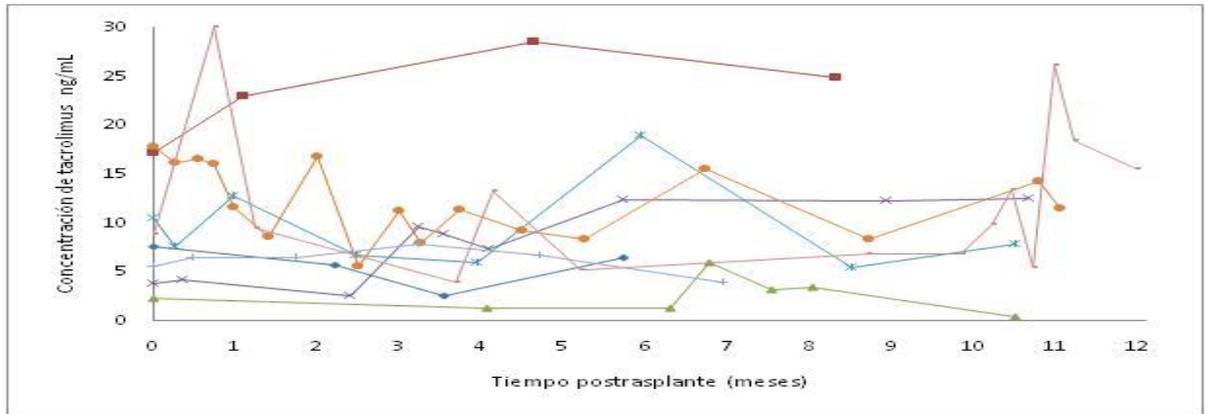


Figura 25. Perfil farmacocinético de 8 pacientes masculinos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=23 muestras), con una media muestral y error estándar de 8.79 y 5.72 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

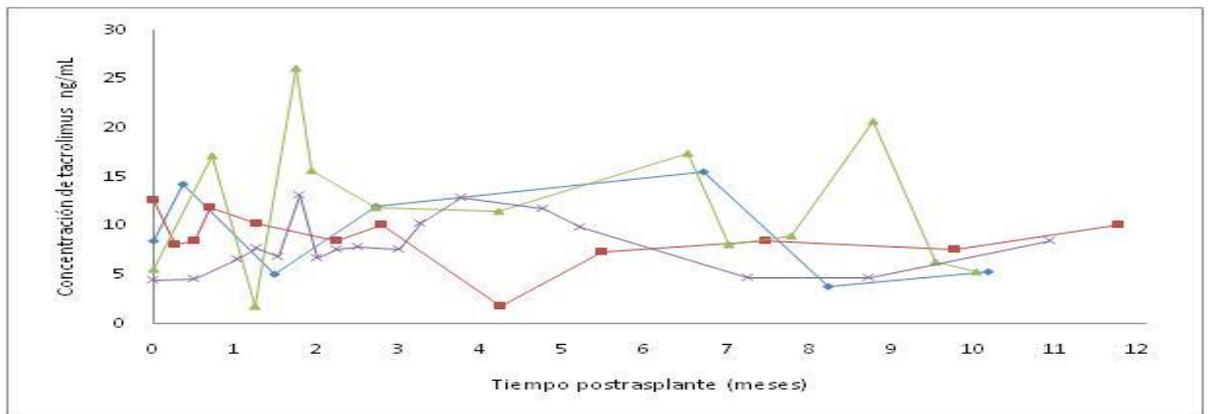


Figura 26. Perfil farmacocinético de 6 pacientes femeninos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=18), con una media muestral y error estándar de 9.86 y 5.03 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

8.8.13 A continuación se presentan los gráficos obtenidos de los perfil farmacocinéticos realizados en pacientes entre 18 a 24 años de edad ($\mu= 20.64 \pm EE=1.923$), tratados farmacológicamente con tacrolimus durante todo el estudio de julio 2000 a julio 2004.

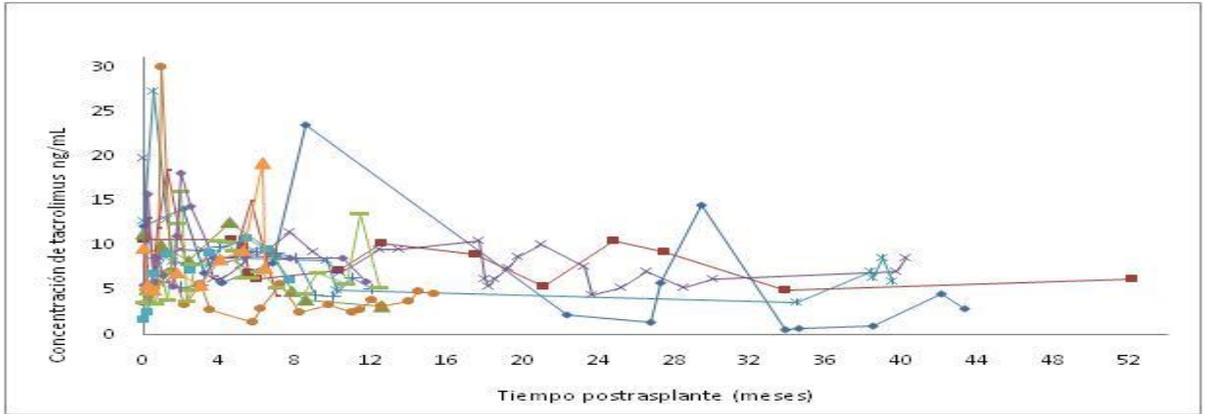


Figura 27. Perfil farmacocinético de 12 pacientes masculinos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=46 muestras), con una media muestral y error estándar de 6.11 y 3.00 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

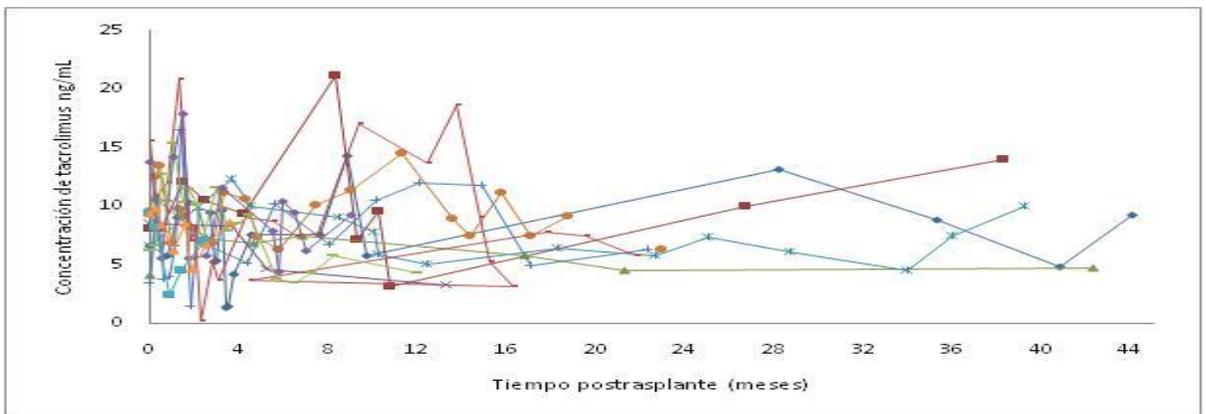


Figura 28. Perfil farmacocinético de 13 pacientes femeninos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=37), con una media muestral y error estándar de 7.82 y 3.69 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

8.8.14 A continuación se presentan los gráficos obtenidos de los perfil farmacocinéticos realizados en pacientes entre 25 a 34 años ($\mu= 29.54 \pm EE=2.91$), tratados farmacológicamente con tacrolimus durante todo el estudio.

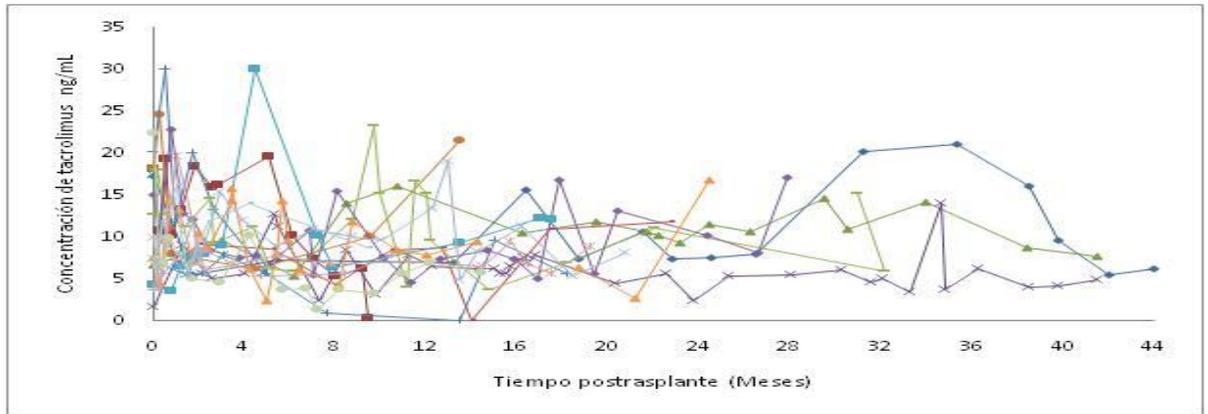


Figura 29. Perfil farmacocinético de 17 pacientes masculinos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=94 muestras), con una media muestral y error estándar de 8.91 y 4.39 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

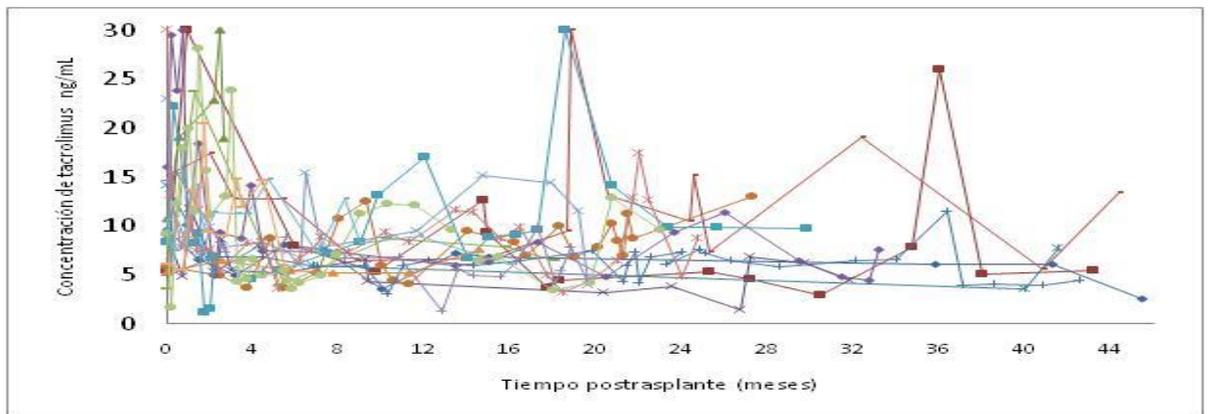


Figura 30. Perfil farmacocinético de 18 pacientes femeninos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=127), con una media muestral y error estándar de 8.13 y 4.62 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

8.8.15 A continuación se presentan los gráficos obtenidos de los perfil farmacocinéticos realizados en pacientes entre 35 a 44 años ($\mu= 39.82 \pm EE=3.08$), tratados farmacológicamente con tacrolimus durante todo el estudio

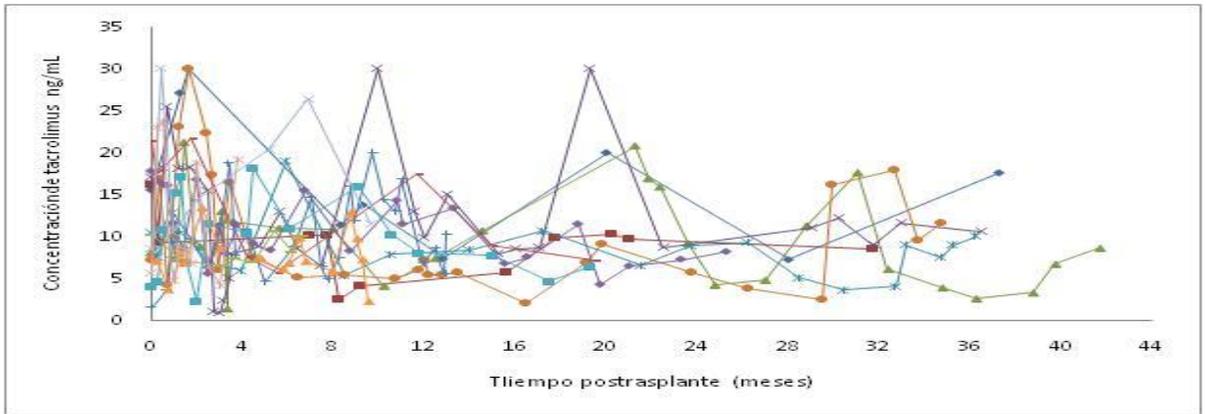


Figura 31. Perfil farmacocinético de 13 pacientes masculinos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=77 muestras), con una media muestral y error estándar de 9.08 y 4.77 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

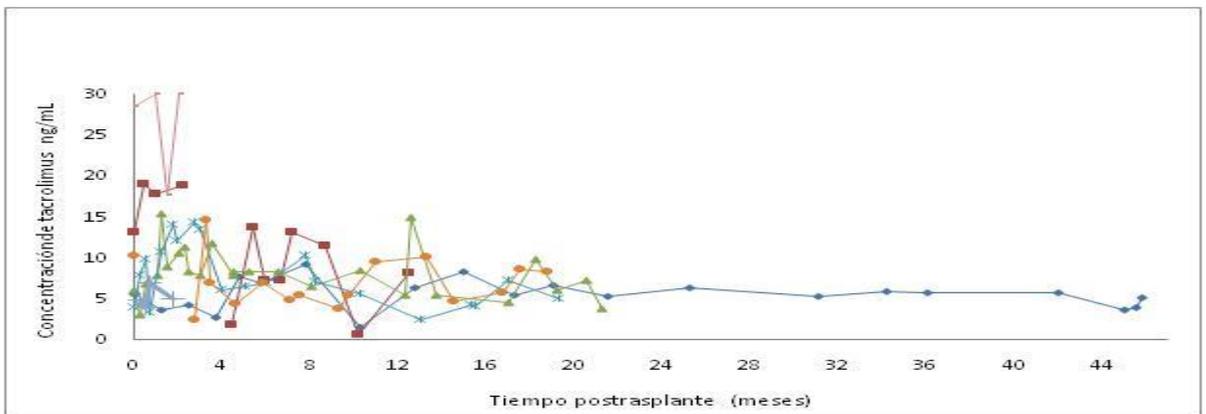


Figura 32. Perfil farmacocinético de 7 pacientes femeninos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=32), con una media muestral y error estándar de 6.26 y 3.08 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

8.8.16 A continuación se presentan los gráficos obtenidos de los perfil farmacocinéticos realizados en pacientes entre 45 a 65 años ($\mu= 52.38 \pm EE=6.16$), tratados farmacológicamente con tacrolimus durante todo el estudio

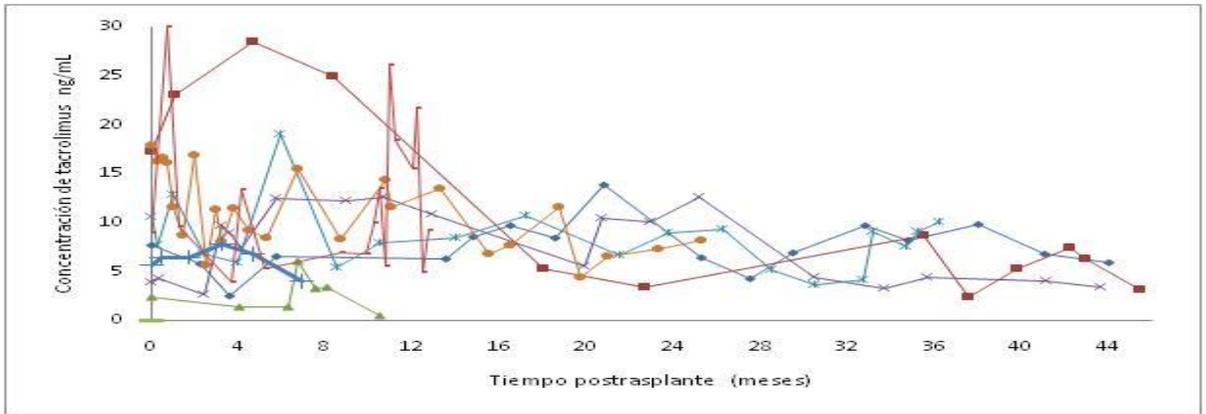


Figura 33. Perfil farmacocinético de 8 pacientes masculinos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=54 muestras), con una media muestral y error estándar de 7.56 y 3.34 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

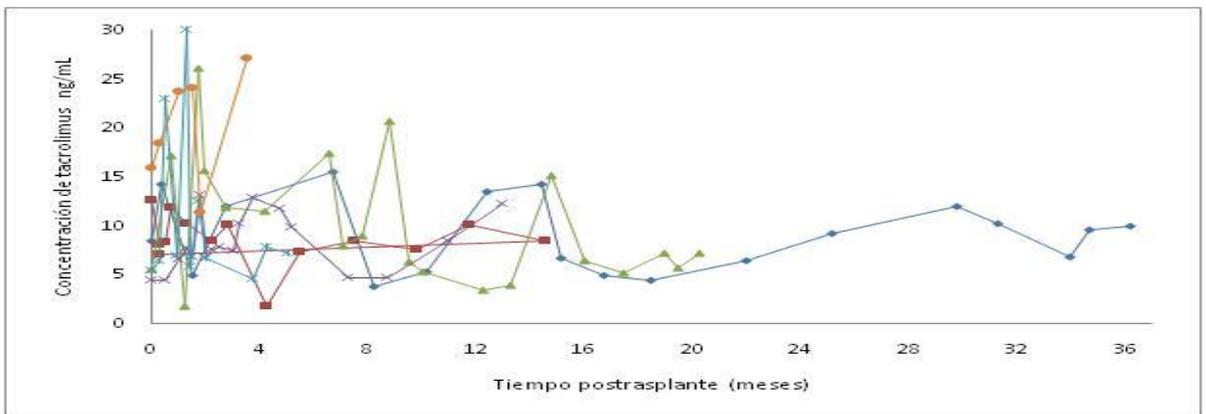


Figura 34. Perfil farmacocinético de 6 pacientes femeninos a partir de la toma de niveles de tacrolimus en sangre total (n=21), con una media muestral y error estándar de 8.00 y 3.97 respectivamente (Intervalo terapéutico 5-8 ng/mL)

8.9 A continuación se presentan las figuras construidas de las concentraciones en relación a la edad en pacientes entre 18 a 65 años, farmacológicamente con tacrolimus durante todo el estudio

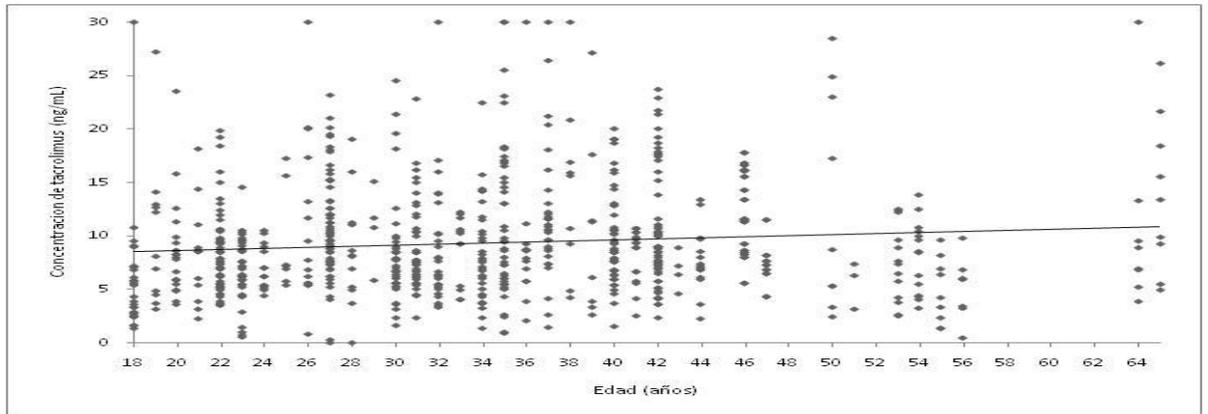


Figura 35. Comportamiento de las concentraciones de tacrolimus en relación a la edad ($r=0.09$) en pacientes masculinos entre 18 y 65 años que ingresaron el transcurso del estudio y que tenían al menos tres tomas de niveles de dicho fármaco después del trasplante.

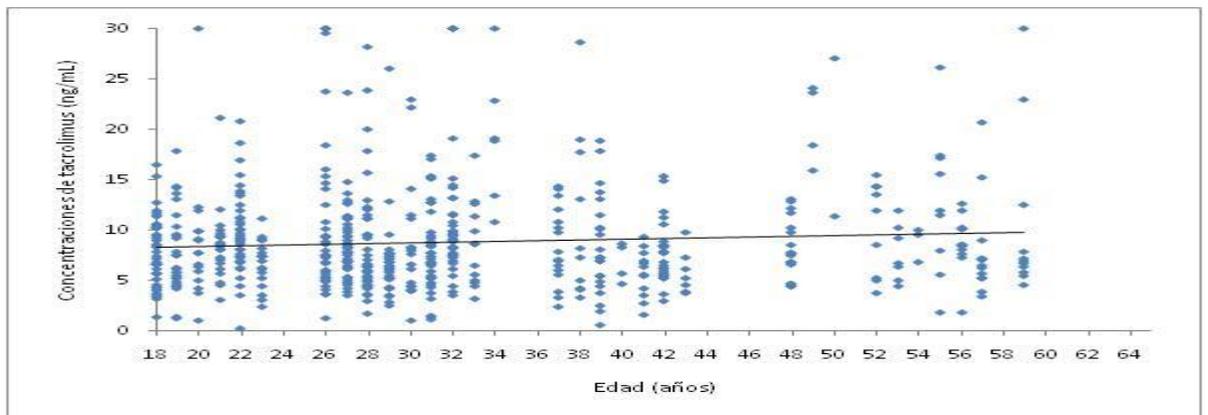


Figura 36. Comportamiento de las concentraciones de tacrolimus en relación a la edad ($r=0.07$) en pacientes femeninas entre 18 y 65 años que presentaron al menos tres tomas de niveles de dicho fármaco después del trasplante e ingresaron durante el transcurso del estudio.

IX. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, se realizan en promedio 50 trasplantes renales al año, que son derivados de complicaciones cardíacas; en este hospital, a manera de control farmacoterapéutico, se lleva a cabo la toma de muestras sanguíneas con la finalidad de obtener concentraciones de tacrolimus en pacientes trasplantados, y efectuar un ajuste de dosis que resulta muchas veces inadecuada, ya que se realiza mediante el método empírico de ensayo-error.

Este estudio se llevó a cabo analizando los niveles de tacrolimus (n = 1487) que se midieron en 95 pacientes durante el periodo de julio 2000 a julio 2004. El 53.9% de la población fueron pacientes del género masculino (n= 51) y el 46.1% correspondieron al género femenino (n=44); en concordancia con estudios realizados en otros países, el comportamiento de la población en relación al género, es similar, mostrando una mayor incidencia en el género masculino⁽⁷⁰⁾.

Para demostrar la variabilidad interindividual que caracteriza al tacrolimus, se construyeron gráficos de concentración con respecto a la dosis administrada por kilogramo de peso corporal (Tabla XV). Como era de esperarse, no se encontró una relación entre la concentración de tacrolimus y la dosis administrada, convirtiéndose esto, en uno de los principales puntos a considerar para justificar el monitoreo terapéutico. A través de la Figura 1 y Figura 2, se pudo observar un incremento de

las concentraciones de tacrolimus alcanzadas en los pacientes del género femenino; esto es producto de que no hay un cálculo de dosis individualizadas, ya que los niveles del fármaco se ven incrementados, pues la tendencia del peso corporal y talla, es menor en la mujeres.

Con la finalidad de establecer una posible relación entre el género y las concentraciones de tacrolimus en sangre, se construyeron los perfiles de concentración del fármaco en sangre total con respecto al tiempo postrasplante para cada género, por subgrupos de edad e intervalos de tiempo postrasplante (Figuras 3 a la 34). Se encontró que los niveles de tacrolimus que presenten los pacientes a los cuales se les administre el fármaco, no se ven influenciados por el género; es decir, en este estudio se encontró que el género no influye sobre la cinética del tacrolimus ($F_{\alpha=0.05} > F_C$).

La finalidad de clasificar a los pacientes por intervalos de tiempo postrasplante, fue la de demostrar la variabilidad interindividual que presenta el tacrolimus en diferentes etapas evolutivas del trasplante. En las figuras 3 a la 10 se muestra el comportamiento mediante perfiles farmacocinéticos en los diferentes intervalos de edad y tiempo postrasplante, observando la gran variabilidad tanto interindividual como intraindividual que presenta el tacrolimus; ya que, durante los dos primeros meses se observó claramente la fluctuación de las concentraciones y no fue posible

alcanzar una estabilización de éstas. En la Tabla XIV se presentan los valores promedio de las concentraciones plasmáticas por intervalos de edad. Se encontró que el mayor número de niveles fueron medidos durante los dos primeros meses de tratamiento, con un total de 402 mediciones (217 en hombres y 185 en mujeres); lo anterior se debe a que el paciente recién trasplantado presenta diversas alteraciones fisiológicas como diuresis baja o nula y mala hidratación, que provoca una inestabilidad farmacológica y por ello es necesario el conocimiento inmediato y constante de los niveles del fármaco, para tratar de alcanzar y mantener éstos, en un intervalo terapéutico lo más pronto posible, disminuyendo así, la posibilidad de rechazo agudo del órgano.

De la población en estudio, el mayor número de pacientes presentó edades entre 25 y 34 años (n= 35), correspondieron a 17 pacientes del género masculino y 18 del género femenino representando el 36.8% y el grupo de edad entre 18 y 24 años representando el 26.3% (12 del género masculino y 13 del género femenino) lo que nos muestra que posiblemente la población joven es la que tiene una mayor posibilidad de recibir un trasplante. Resultaría interesante obtener la información respecto al origen del órgano donado, pues acorde a las políticas institucionales del sector salud, la prioridad para recibir un órgano es inversamente proporcional a la edad.

La edad y sus constantes cambios fisiológicos, forman parte de los factores que pueden influir directamente en la farmacocinética del tacrolimus provocando constantes cambios en las concentraciones del fármaco en sangre, además no debemos olvidar que las patologías concomitantes y las potenciales interacciones producidas por la politerapia a la que son sometidos los pacientes trasplantados, son factores altamente condicionantes del comportamiento cinético del tacrolimus ⁽⁶⁹⁾. No obstante, en este estudio no se encontró que la edad influya sobre los niveles de tacrolimus ($\alpha=0.05$). En la Figura 35, se puede observar nuevamente, la gran variabilidad interindividual, pues, se puede alcanzar el mismo nivel de fármaco en sangre a diferentes edades. Lo anterior, representan otro punto a considerar para la justificación del monitoreo farmacocinético individualizado.

En el Instituto Nacional de Cardiología, como en otros países, para los pacientes trasplantados se manejan intervalos de concentración de tacrolimus que oscilan entre 5 y 15 ng/mL, asumiéndose que éste es el intervalo más seguro, ya que se han reportado menor número de casos de rechazo así como de reacciones adversas ^(73,74,90,91,94). Algunos autores encontraron que, a niveles de 30 ng/mL de tacrolimus en sangre total, la incidencia de reacciones adversas era de un 76% ; de un 41% en un intervalo de 20 a 30 ng/mL, y únicamente del 5% a concentraciones menores a 10 ng/mL⁽⁹⁴⁾.

Durante los tres primeros meses de tratamiento farmacológico, se recomienda que los niveles de tacrolimus oscilen entre 10 y 15 ng/mL. En este estudio, se encontró que de 518 niveles medidos, en pacientes de 18 a 65 años de edad, únicamente 101 niveles se encontraron dentro del intervalo terapéutico propuesto, esto representa el 19.5%. El 80.5% del total de los niveles medidos, se encontraron fuera del intervalo terapéutico. Una vez más, queda establecida la necesidad de llevar a cabo el monitoreo terapéutico individualizado, pues el que los niveles se encuentren subterapéuticos, puede conllevar a una falta de inmunosupresión por parte del fármaco ó, en el caso de niveles elevados, propiciar tanto el rechazo como el favorecer la presencia de reacciones adversas, tales como nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hiperglicemia, hipertensión entre otros.

A través de la construcción de los perfiles de concentración con respecto al tiempo postrasplante, se pudo observar que desde el inicio del tratamiento con tacrolimus hasta los tres meses postrasplante, la fluctuación de los valores de los niveles alcanzados del fármaco, es elevada; no obstante, una vez transcurrido este período, los niveles empiezan a estabilizarse, pero, aún bajo esta condición de “estabilización”, los niveles están por arriba en un 44.1% (n=427) o por debajo en un 18.4% (128 niveles) del intervalo recomendado. En las figuras 11 a la 16, se muestra el comportamiento del tacrolimus durante los primeros seis meses de tratamiento, encontrándose que, en los pacientes entre 18 y 24 años de edad, se

logra una estabilización de los niveles alcanzados a diferencia de los pacientes entre 35 y 65 años de edad, en donde se muestra una clara fluctuación de los niveles alcanzados. Esto podría deberse quizá, a que en los pacientes jóvenes la recuperación es mucho más rápida.

El tacrolimus actualmente constituye uno de los fármacos inmunosupresores de primera elección, debido a que presenta una eficacia mayor a la demostrada por la ciclosporina. Desde el inicio de su uso como agente inmunosupresor hasta la fecha, diversos autores han encontrado que el rechazo del órgano trasplantado se presenta con mayor frecuencia en aquellos pacientes que con niveles sanguíneos infraterapéuticos; asimismo, se ha establecido que el monitoreo terapéutico es una herramienta indispensable para que lograr un mejor control de los pacientes^(14,15). Con la realización de este estudio, si bien retrospectivo, se pudo documentar la gran variabilidad interindividual del fármaco en la población, del mismo modo, a través de la construcción de los perfiles de concentración del fármaco con respecto al tiempo postrasplante en subgrupos de edad y por género, se estableció la clara necesidad de llevar a cabo el monitoreo terapéutico individualizado, pues la cantidad de niveles que se encontraron supra e infraterapéuticos, resulta significativa con respecto al total de las mediciones realizadas.

X. CONCLUSIONES

La realización de este estudio permitió establecer:

1. La incidencia en relación al género, es similar; mostrándose mayor en el género masculino.
2. El género no fue un factor de consideración ya que las concentraciones de tacrolimus en sangre total se comportaron semejantes en ambos géneros.
3. Las concentraciones de tacrolimus disminuyen en relación al tiempo postrasplante.
4. De un total de 518 niveles alcanzados en los pacientes entre 18 y 65 años de edad tratados con tacrolimus durante los primeros tres meses postrasplante; únicamente 101 niveles (19.5%) se encontraron dentro del intervalo terapéutico.
5. De las concentraciones de tacrolimus en el periodo de mantenimiento (posterior a tres meses de tratamiento), de 969 muestras, únicamente el 42.7% (414 niveles) de la población entre 18 y 65 años de edad, se encontraron dentro del intervalo terapéutico, 427 niveles (44.1%) en niveles supraterapéuticos y 18.4.% infraterapéuticos.
6. De acuerdo al análisis realizado, se puede inferir que aquellos pacientes que presenten niveles de tacrolimus en sangre superiores a los límites

máximos establecidos, tienen una mayor probabilidad de presentar reacciones adversas tales como nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hiperglicemia, hipertensión entre otros.

7. Es necesario un estrecho monitoreo terapéutico del tacrolimus, que conlleve a una menor estancia intrahospitalaria, así como un mejor manejo farmacoterapéutico que disminuya la aparición de reacciones adversas o la presencia de rechazo del órgano trasplantado.

XI. OBSERVACIONES Y/O RECOMENDACIONES

Si bien, no disponemos todavía del inmunosupresor ideal, sí sabemos que éste debería ser específico y potente, no tener propiedades nefrotóxicas y no ser inductor de factores de riesgo; es fundamental por otro lado facilitar la adhesión al tratamiento, informando al paciente del riesgo de dejar la terapia inmunosupresora o de no tomar las dosis adecuadas o en el momento adecuado. Para facilitar el cumplimiento terapéutico se procurará minimizar el número de medicamentos y el número de tomas siempre que sea posible.

La toma de las muestras sanguíneas para el análisis de las concentraciones de tacrolimus debe realizarse después que se hayan transcurrido de tres a cinco vidas medias para obtener concentraciones al estado estacionario y por tal motivo resultados que nos apoyen para realizar un ajuste de dosis confiable.

Si bien las dosis manejadas por el servicio de nefrología son correctas y se encuentran dentro del intervalo de dosificación mínima (0.75 mg/kg peso corporal dosis/ 12h), solo el 34.6% (515 muestras) del total de 1487 niveles, alcanzaron los niveles óptimos evitando un rechazo de órgano o presencia de reacciones adversas, por lo que resulta necesario e imperante el estrecho monitoreo terapéutico de tacrolimus; si bien la toma de concentraciones es una forma de controlar y conocer

el comportamiento de dicho fármaco, resulta insuficiente para mejorar la farmacoterapia.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Josefina Alberú, Trasplantomecum Renal, ed. Publicaciones Permanyer. México 2008 pp:3
2. P. Martín, P Errasti; Trasplante renal; Pamplona España; An. Sist. Sanit. Navar. 2006; 29 (Supl. 2): 79-92.
3. Manual Merk 10ª edición digital; Ed Harcourt S.A. 1999 Capitulo 149
4. Mendoza R. E., Huerta R. B., Trasplante Renal, Archivos de Cardiología de México 2002: pp:S267-71
5. Halloran PF. Inmunosupresive Drugs For Kidney Transplantation; Med 2004; 351: 2715-2729
6. Valdes R; Trasplante Renal; México D.F. El residente 2008, Vol III pp:97-103
7. Kino T., Hatanaka H., Miyata S., Et al. FK506 A Novel Immunosupressant Isolated From a Streptomyces Immunosuppressive effects FK506 in vitro. J Antibiot. 1987; 40:12561265.
8. Goto T., Kino T., Hatanaka H., et al. Discovery of FK506, a novel immunosupressant isolated from a Streptomyces tsukubaensis. Transplant. Proc. 1987; 19: 4-8.
9. Böttiger C., Brattström G., Tydén J., Säwe C. Clin Pharmacol Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal transplant recipients. Pp:48, 445–448

10. Staatz C., Tett S., Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tacrolimus
In Solid Organ Transplantation, Clin Pharmacokinet 2004;43(10:623:643)
11. Mancinelli L., Fresseto L., Floren L., Dressler D., Carrier S., et al. The
pharmacokinetics and metabolic disposition of tacrolimus: A comparison across
ethnic groups. Clinical Pharmacology and Therapeutics. Vol. 69 no. 1. 2001. pp:25
12. Staatz C., Tett S., Considerations Relating Tacrolimus Dosing in the elderly, drug
aging 2005; 22 (7): 541-557).
13. Jimenez, T., Casabo, A. y Sancho, C., Manual de procedimientos de
farmacocinética clínica; 1ª Edición, Valencia España 1998: pp:l.1
14. Oellerich M., Amstrong V. y Schutz E., et al. Therapeutic drug monitoring of
cyclosporin and tacrolimus. Update on lake Louise concensus conference on
cyclosporin and tacrolimus. Clin biochem 1998,31:309-16
15. Pollock-Barziv SM., Dipchand A., McCrindle B., Nalli N., West LJ. Randomized
clinical trial of tacrolimus vs cyclosporine-based immunosuppression in pediatric
heart transplantation: preliminary results at 15-month follow-up. J Heart Lung
Transplant. 2005; 24: 190-4
16. Vázquez; M. Beneficio del monitoreo terapéutico de fármacos en la práctica
clínica (En línea) Disponible en:
[http://www.aqfu.org.uy/revista/revistas_1998/agosto/mesa_farmacia_clinica_5.
htm](http://www.aqfu.org.uy/revista/revistas_1998/agosto/mesa_farmacia_clinica_5.htm), 15 Agosto 2008
17. Rozman, F., Medicina Interna, 13ª edición, edición en CD-ROM

18. Almonds, P., Matas, A., Guillinham K., Duun, D, Paine, y W., Gores, P. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55:752-757
19. Dehesa, L., Enfermedad Renal Crónica: definición y Clasificación. *El Residente* 2008 (vol. 3):73-78.
20. United States Renal Data System: incidencia and revalence of ESRD. United States Renal data System 2007 Anual data resport (En línea) Disponible en: <http://www.usrds.org/adr.htm> 15 Agosto 2008
21. Eknoyan, G. Chronic Kidney Disease Definition and Clasification: the quest for refinementds. *Kidney Int.* 2007; (vol):1183-1185
22. Hariharan, S., Jhonson, C. y Bresnahan, B., Improved Graft Survival After Renal Transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000(Vol. 342):605-612.
23. Amato, D., Álvarez,, A., Castañeda, L., Rodriguez, E., Avila, D., Arreola F., et al. Prevalence o Chronic Kidney Int 2005; 68 supl. 97: S11-S17.
24. Diario Oficial de la federación. Órgano de Gobierno Constitucional de los Estados Unidos Mexicanos. México, D.F. 26 de Mayo del 2000: 71-117,
25. <http://www.concordia.com.ar/concordia-trasplantes/historia.htm> (disponible en línea) 22/05/01.pp 1-3,
26. Morris J. Trasplantation: a medical miracle of the 20th century. *N Engl Med.* 2004; (Vol. 351):2678-80

27. Corre, R. Renal Replacement Therapy in the developing world: Sociedad de Nefrología 2007 (vol. 18):1635-6
28. Kasiske, B., Cangro, C., Hariharan, S., Hricik, D., Kerman, R., Roth, D., Et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Am J Transplant 2001; Supple 2:1-95.
29. Arias, M., Campistol, J., Morales, J., Oppenheimer, F., Trasplante de donante vivo. Manual de trasplante renal. Madrid España 2000:257-273.
30. Singer, J., Gritsch, A., Rosenthal, J. The transplant operation and its surgical complications. Editorial Handbook of kidney transplantation. Philadelphia. 2005:193-211.
31. González, M., Núñez, A. Inmunología de los trasplantes (Disponible en http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular/texto_pdf/tema_22.pdf última consulta 06 de Febrero 2009
32. Medicina Interna, 13ª edición, edición en CD-ROM,
33. Almonds, P., Matas, A., Guillinham, K., Duun, D., Paine, W., Gores, P., et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. Transplantation 1993 (vol. 55):752-757
34. Lorraine, C. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. Kidney. 1999; 55:713-23

35. Andreu, J., Campistol, J., Oppenheimer, F., Ricart M., Vllardell J., Carretero P. et al. Monotherapy with cyclosporin in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1990 vol. 22: 2.270-2.271.
36. Ruiz, C., P. Jiménez, R., González, G., Fontán; *Inmunofarmacología*
37. Díaz, D., Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante; *An. Sist. Sanit. Navar.* 2006; 29 (Supl. 2):207-218.
38. Baraldo, M., Furlanut, M. *Clin Pharmacokinet Chronopharmacokinetics of Ciclosporin and Tacrolimus.* 2006; 45 (8): 775-788.
39. Murray, J., Merrill, J., Dammin, G., et al. Kidney Transplantation in Modified Recipients. *Ann Surg.* 1962 (vol. 156):337-55,
40. Starz, T., Marchioro, T., Waddell, W. The Reversals of Rejection in Human Renal Homograft's with Subsequent Development of Homograft Tolerance. *Surg Gynecol Obstet.* 1963 vol 117 pp:385-95
41. Kino, T., Hatanaka, H. y Hashimoto, M. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation and physico-chemical and biological characteristics. *J. Antibiot* 1987; 40:1249-55.
42. Ochiai, T., Nagata, M., Nakajima, K., Asano T. y Isono, K. Prolongation of canine renal allograft survival by treatment with FK-506. *Transplant proc.* 1987;19 suppl. 6:53-6.

43. Ochiai, T., Nagata, M., effect of a new immunosuppressive agent, FK-506, on heterotopic cardiac allotransplantation in the rat. *Transplant proc.* 1987;19:1284-6.
44. Jorgensen, K. y Koefoed, N. PE3 Calcineurin Phosphatase Activity and Immunosuppression. A review on the role of Calcineurin Phosphatase Activity and the Immunosuppressive effect of Ciclosporin A and Tacrolimus. *Scand J Immunol* 2003; 57:93-98
45. Liu, J., Farmer, J., Lane, W., Friedman, J., Weissman, I. y Schreiber, S. Calcineurin is a common target of ciclophilin, cyclosporin A and FKBP-FK506. *Cell* 1991;66:807-15
46. Kaufman, D., Shapiro, R., Lucey, M., Cherikh, W., Bustami, R. y Dyke, D. Immunosuppression: practice and trends. *Am2. J Transplant* 2004;4 Suppl. 9:38-53.
47. Felipe, C., Helio, T., Machado, P., García, R., Da Silva, S. y Pestana, J. The impact of ethnic miscegenation on tacrolimus clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Clin Transplant* 2002: 16: 262–272.
48. Shaw, I., Holt, D., Keown, P., Venkataramanan, R., Yatscoff R. Current opinions on therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs *Clin Ther* 1999: 21: 1632.

49. Kino, T., Hatanaka, H., Miyata, S. et al: FK506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effects of FK506 in vitro. J Antibiot. 1987; 40:1256-1265.
50. Goto, T., Kino T. y Hatanaka, H. Discovery of FK506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces tsukubaensis. Transplant. Proc. 1987; 19: 4-8.
51. McCormack P., Keating G., Tacrolimus: In Heart Transplant Recipients, Drugs 66(17):2269-2279, 2006.
52. Schoenwald, R. Pharmacokinetic Principles of Dosing Adjustments Understanding the Basis ed CRC Press Florida EUA. 2001:100.;
53. Kaham, B. Cyclosporin. N Engl Med 1989; 321: 1725-38
54. Macleod, A. M., Thomson, A. W. FK506: an immunosuppressant for the 1990s
55. Tocci, M. J., Matkovich, D. A., Collier, K. A., FK506 selectively inhibits expression of early T cell activation genes. J. Immunol. 1991; 337: 25-27.
56. Peters, D., Fitton, A. y Plosker, G. Tacrolimus: a review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. Drugs. 1993; 46: 746-794.
57. Bannet, W, Dem, Mattos, A., Meyer, M. y Andoh, T., Barry, J. Chronic cyclosporin nephropathy: the Achilles' heel of immunosuppressive Therapy. Kidney int 1996, 50:1089-1100

58. Levy, G. Genesis of Clinical Pharmacokinetic/Pharmacodynamic concepts: EK Marshall, JR's Role. *The Annals of Pharmacotherapy* 1994; 28:1300-1302.
59. Aarons, L. Population pharmacokinetics: theory and practice. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1991; 32:669-670.
60. Jelliffe, R. Goal-oriented, model-based drug regimens: setting individualized goals for each patient. *Ther Drug Monit* 2000; 22:325-329.)
61. Venkataramanan, R., Swaminathan, A., Prasad T., Jain a., Zuckerman s. y Warty V. Clinical Pharmacokinetics of tacrolimus. *Clinic Pharmacokinet* 1995; 29:404-30
62. Lacy, C; et al. *Drug Information Handbook*, editorial APhA, 12a Edición, EUA; 2004:1370-1,
63. Leikin, J. *Poisoning and Toxicology Compendium Lexi- Comp AphA canada* 1998:516-7,
64. *Vademécum*. Disponible en: F:\tacrolimus\Vademecum.htm 15 Agosto 2008
65. Taketomo, C.K.. *Pediatric Dosage Handbook International Editorial Lexi-comp* 13ava edición EUA pp : 1488
66. Murphy, J. *Clinical pharmacokinetics*; (Ed ASHSP Tercera edición), 2005:89,
67. Hernández, R. *Análisis y Caracterización de Ácido Valpróico en Pacientes Pediátricos*.2008:18.
68. Mecanismo de acción de tacrolimus. Disponible en línea en: http://es.wikipedia.org/wiki/Uni%C3%B3n_a_prote%C3%ADna_plasm%C3%A1tica a: última revision Diciembre 2008,

69. Rowland, M. y Tozer T. Clinical Pharmacokinetics concepts and applications, Tercera Edición Ed. William and Wilkins.1995:144
70. Calvo, M., García, M.J., Martínez J. y Fernández M., Farmacocinética Clínica, edición CD ROM
71. Antignac, M., Barrou, B., Ferinotti, R. y Urien, S. Population Pharmacokinetics and bioavailability of tacrolimus in kidney transplant patients, British Journal of clinical Pharmacology, 2007:750-57,
72. López T., Cadorniga, C., Consideraciones farmacocinéticas en pacientes geriátricos Clínicas Litológicas de la Complutense, Editorial Complutense; 1993:181-192,
73. Böttiger, C., Brattström, G., Tydén, J., Säwe, C. Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal transplant recipients. Y. Br J Clin Pharmacol, 48:445–448.
74. Laskow, D., Neylan, J. y Shapiro, R. The role of tacrolimus in adult kidney transplantation: a review. Clin Transplant 1998; 12 supl 6:489-503 ,
75. Borrow, R., Gary, Chusney, G., Loucaidou, M., James, A., Goel, S. y Borroow S. Analysis of factors Influencing Tacrolimus Leves and Immunoassay Bias in Renal Transplantation; J Clinic Pharmacol 2007;47:1035-42
76. Holford, N. Concentration controlled therapy. International Congress Series 2001; 1220:135-144.

77. American Society of Health-System Pharmacists, Drug Information Essentials, editorial American Society of Health-System Pharmacists, EUA, Ed. 2006-07.
78. Venkataramanan, R., Shaw, L.M., Sarkozi L., Mullins R., Pirsch J. y MacFarlane G. Clinical utility of monitoring tacrolimus blood concentrations in liver transplant patients. *J. Clin. Pharmacol.* 2001; 41(vol5):542-51
79. Budde, K., Fritsche, L., Bauer, S., Smettan, S., Waiser, J. y Hofmann, T. et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus in rescue therapy after renal transplantation. *Int Clin Pharmacol Ther.* 1996; 34(vol. 11):493-7
80. Rubin, R.H. Infection in the organ transplant recipient. En: Rubin RH, editor. Clinical approach to infection in the compromised host. Nueva York: Kluwer Academic/ Plenum; 2002:573-679.
81. Fishman, J., Rubin, R., Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1998; 338(vol. 24):1741-1751.
82. Rubin, R., Ikonen, T., Gummert, J., Morris, J. The therapeutic prescription for the organ transplant recipient: The linkage of immunosuppression and antimicrobial strategies. *Trans Infect Dis.* 1999:29-39.
83. Regazzi, M., Rinaldi, M., Pellegrini, C., Calvi, M., Arbustini, E. y Bellotti E. Clinical Pharmacokinetics of tacrolimus in heart transplant recipients. *The drug monit.* 1999 21(vol. 1):2-7

84. Alak, A. Measurement of tacrolimus (FK506) and its metabolites: a review of assay development and application in therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic studies. *The drug monit Jun.* 1997;(vol. 3):338-51
85. van Hooff, J.P., Christiaans M., Use of tacrolimus in renal transplantation. *Transplant proc* 1999;31(vol.8):3298-9
86. Snyderman D. Epidemiology of infections after solid organ transplantation. *Clin Infect Dis.* 2001; 33 Suppl 1:5-8.
87. Muñoz, P., Rodríguez, C. y Bouza, E. Heart transplant patients. *Infectious Diseases: Mosby.* 2003:7
88. Monitoreo Terapéutico. Última Disponible en:
http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/F_Clinica/FC_T12d.pdf (última revisión 15 de Agosto 2008)
89. Undre, N. y Schafer, A. Factors affecting the pharmacokinetics of tacrolimus in the first year after renal transplantation. *European Tacrolimus Multicentre Renal Study Group. Transplant Proc.* 1998; 30:1261-3.
90. Christiaans, M., van Duijnhoven, E., Beysens, T., Undre, N., Schafer, A. y van Hooff J. Effect of breakfast on the oral bioavailability of tacrolimus and changes in pharmacokinetics at different times post transplant in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 1998; 30:1271-3.
91. (Drug Interactions with Tacrolimus. Teun van Gelde. *Drug Safety* 2002; 25 (10): 707-712).

92. Backman, L., Nicar, M., Levy, M., Distant D., Eisenstein, C. y Renard, T. KK506 trough levels in whole blood and plasma in liver transplant recipients. Correlation with clinical event and side effects. *transplantation* 1994;57(4):519-25
93. Wallemacq P., Comparative clinical pharmacokinetics of tacrolimus in pediatric and adult patients. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40(4):283-95
94. Mancinelli, M., Frassetto, L., Floren, c., Dresler, D., Carrier, S. y Bekersky I. The pharmacokinetics and metabolic disposition of tacrolimus: A comparison across ethnic group. *Clinical pharmacology and therapeutics* (Vol 69):29-31
95. Domingo, P. Inmunosipresión. (En línea) Disponible en: <http://www.fac.org.ar/tcvc/llave/c231/buzon.PDF> 15 Agosto 2008
96. Jusko, J. W., Klintmalm, G. B., Hebert, F. M., Schechter, P. Pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients; *Clinical Pharmacology and therapeutics*. 1995:281-90

XIII. ANEXO 1

ECUACIONES

El análisis para el descubrimiento de nuevos hechos y las aplicaciones prácticas de las mismas, está basado en los principios de observación y razonamiento; pero necesita de un sustento de carácter científico donde el análisis de datos requiere de la estadística como una de sus principales herramientas para que la información sea de carácter confiable y oportuno.

Se ejecutará el cálculo de la media poblacional y desviación estándar poblacional ya que ésta es una medida de dispersión que menciona cuánto tienden a alejarse los valores puntuales del promedio en una distribución.

- A) Se calculará la media poblacional y desviación estándar con las ecuaciones 1 y 2.

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i$$

Ecuación 1. Media poblacional

$$\sqrt{s^2} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Ecuación 2. Desviación

estándar

La manera de calcular la distribución F se muestra en la ecuación 3.

$$F = \frac{\frac{\bar{x}_1^2}{n_1} = \frac{(n_1 - 1) s_1^2}{n_1 \bar{x}_1^2} = \frac{s_1^2}{\bar{x}_1^2}}{\frac{\bar{x}_2^2}{n_2} = \frac{(n_2 - 1) s_2^2}{n_2 \bar{x}_2^2} = \frac{s_2^2}{\bar{x}_2^2}} = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

Ecuación 3. Distribución F