



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

# Las tesis de Belgrano

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales  
Carrera Farmacia

Análisis del Comportamiento de las  
Concentraciones Plasmáticas de Tacrolimus  
en Pacientes Adultos con Trasplante Hepático:  
Caracterización de las Reacciones Adversas e  
Interacciones Medicamentosas

N° 868

María Victoria Fornari

Tutora: Ana Fajreldines

Departamento de Investigaciones  
Fecha defensa de tesina: 29 de octubre de 2015

Universidad de Belgrano  
Zabala 1837 (C1426DQ6)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina  
Tel.: 011-4788-5400 int. 2533  
e-mail: [invest@ub.edu.ar](mailto:invest@ub.edu.ar)  
url: <http://www.ub.edu.ar/investigaciones>

## Resumen.

El tratamiento inmunosupresor con tacrolimus requiere un monitoreo constante de sus niveles en plasma para mantener un equilibrio entre prevenir el rechazo del injerto y prevenir la elevada supresión del sistema inmunológico del paciente trasplantado y la aparición las reacciones adversas relacionadas al tacrolimus.

Objetivo: Analizar las concentraciones plasmáticas del tacrolimus en pacientes adultos con trasplante hepático y caracterizar los efectos adversos y las interacciones medicamentosas.

### Resultados:

- Las concentraciones de tacrolimus en plasma están dentro del rango de 8.0-12.0 ng/dL en un 38.7% en los pacientes masculinos y en un 40.8% en pacientes femeninos. Un 61.3% de los pacientes masculinos y un 59.2% de los pacientes femeninos no llegan a los niveles esperados en plasma de tacrolimus.
- Hubo 220 RAM en esta muestra de 32 pacientes con trasplante hepático, y las RAM más frecuentes fueron los problemas gastrointestinales, la hipertensión, la insuficiencia renal, el temblor y la hiperglucemia.
- Un 64% de las RAM fueron manifestadas en pacientes masculinos mientras que un 36% se manifestó en pacientes femeninos.
- Hubo un 14.3% de RAM seguramente relacionadas al tacrolimus, un 46.4% probablemente relacionadas, un 28.6% posiblemente relacionadas y un 10.7% probablemente no relacionadas.
- Las variables asociadas a la alteración de los valores en plasma de tacrolimus se encontraron en los pacientes con presencia de interacciones medicamentosas (2.65 veces más expuestos), en los pacientes de edades entre 56-65 años (2.32 veces más expuestos) y en los pacientes de edad mayor a 65 años (2.12 veces más expuestos).
- Las variables asociadas a la aparición de RAM se encontraron en los pacientes con alteración de la función renal (1.91 veces más expuestos), en los pacientes con presencia de interacciones medicamentosas (2.3 veces más expuestos) y en los pacientes de edad mayor a 65 años (1.65 veces más expuestos).

Discusión y conclusiones: los valores en plasma encontrados en los pacientes estudiados son similares a lo publicado, los factores favorecedores de las alteraciones de las concentraciones plasmáticas son las edades mayores a 65 años y las interacciones medicamentosas y los factores favorecedores de RAM son las edades mayores a 65 años, la IR y las interacciones medicamentosas.

## Palabras Clave.

Tacrolimus

Reacciones Adversas relacionadas a medicamentos (RAM)

Interacciones medicamentosas

Trasplante hepático

## Abstract.

An immunosuppressant treatment with tacrolimus requires a constant monitoring of its concentrations in plasma to maintain the ideal equilibrium between preventing an organ rejection and an excessive immunosuppression of the patient and the appearance of adverse drug reactions related to tacrolimus.

Objective: To study the plasmatic concentrations of tacrolimus in adult liver patients with liver transplant and characterize the adverse effects and the drug interactions.

### Results:

- The plasma concentrations of tacrolimus are in between the range in a 38.7% in male patients and a 40.8% in female patients. A 61.3% of the male patients and a 59.2% of the female patients do not reach the expected range of the plasma concentration of tacrolimus, which is 8.0-12.0 ng/dL.
- There were 220 adverse drug reactions (ADR) related to tacrolimus in the 32 patients with liver transplant included in this study and the most frequent side effects were gastrointestinal problems, hypertension, renal failure, tremor and hyperglycemia.
- A 64% of the ADR occurred in male patients while 36% occurred in female patients.
- A 14.3% of the ADR were surely related to tacrolimus, a 46.4% were probably related, a 28.6% were possibly related and a 10.7% were probably not relates.
- The variables related to the change of plasma concentrations of tacrolimus were found in patients with drug interactions (2.65 times more exposed), in patients with ages in between 56-65 years old (2.32 times more exposed) and in patients older than 65 years old (2.12 times more exposed).
- The variables related to the presence of ADR were found in patients with renal failure (1.91 times more exposed), patients with drug interactions (2.3 times more exposed) and patients older than 65 years old (1.65 times more exposed).

Discussion and conclusions: the values in plasma found in the patients studied were similar to those published, the variables that favored alterations in plasma concentrations were patients with ages older than 65 and the presence of drug interactions and the variables that favored de appearance of ADR were patients with ages older than 65, renal failure and the presence of drug interactions.

## Key Words.

Tacrolimus

Adverse drug reactions (ADR)

Drug Interactions

Liver transplant

## Agradecimientos.

A mis padres que me dieron la oportunidad de estudiar esta carrera y estuvieron siempre ahí para ayudarme y empujarme a seguir siempre para adelante.

A mi hermana por apoyarme siempre y en especial en los momentos más difíciles.

A Matias Bresso por su paciencia y su apoyo incondicional en este último año de la carrera.

A Ana Fajreldines que me incentivó desde el principio para poder realizar este trabajo y me motivó para seguir esforzándome cada vez más.

A mis compañeras de facultad por su compañerismo y por todas las emociones convividas durante estos años.

A mi familia y amigos que me apoyaron desde el principio, que me motivaron en cada paso de esta carrera y que siempre creyeron en mi esfuerzo para poder completar este ciclo.

A los docentes de la Universidad de Belgrano por enseñarme, escucharme, comprenderme y motivarme a lo largo de esta carrera llena de emociones.

A todos aquellos que siempre estuvieron presentes para que me esmere, cumpla mis objetivos y siga hacia adelante.

Índice.....	6-9
Resumen.....	1
Palabras clave.....	2
Abstract.....	3
Key words.....	4
Agradecimientos.....	5
1. Introducción.....	10-11
2. Antecedentes del tema.....	12-13
3. Marco teórico.....	14-46
3.1. El hígado	
3.1.1. Anatomía.....	14
3.1.2. Irrigación e Inervación del hígado.....	14-15
3.1.3. Funciones del hígado.....	15
3.2. Bases inmunológicas del rechazo de los injertos	
3.2.1. Componentes del sistema inmunitario.....	16
3.2.2. Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).....	16
3.2.3. Expresión de los HLA en el hígado.....	16-17
3.2.4. Linfocitos T y B.....	17
3.2.5. Tipos y mecanismos de rechazo del injerto.....	17-18
3.2.6. Linfocinas.....	18-19
3.2.7. Comparación de los tipos de rechazo.....	19
3.3. Tacrolimus	
3.3.1. Origen.....	20
3.3.2. Mecanismo de acción.....	20-21
3.3.3. Características farmacocinéticas.....	22-23
3.3.4. Indicación terapéutica y posología.....	23-24
3.3.5. Monitoreo terapéutico.....	24-25
3.3.6. Sobredosis.....	25
3.3.7. Efectos Adversos.....	25-29
3.3.8. Interacciones.....	30-34
3.3.9. Advertencias y precauciones.....	34-37

3.4. Trasplante Hepático.....	37-38
3.5. Técnica ELISA.....	38-40
3.6. Seguridad del Medicamento.....	40-42
3.7. Sistema-Órgano Afectado.....	43
3.7. Algoritmo de Interacciones Medicamentosas Clínicamente Relevantes.....	44
3.9. Preventabilidad de las reacciones adversas relacionadas a medicamentos.....	45
3.10. Presentación del Hospital del estudio.....	45-46
4. Objetivos Generales y específicos	
4.1. Objetivos generales.....	47
4.2. Objetivos específicos.....	47
5. Hipótesis.....	48
6. Materiales y métodos.....	49-51
7. Resultados Obtenidos	
7.1. Resultados del número de pacientes según su género.....	52
7.2. Dosis de tacrolimus administradas.....	53-55
7.3. Resultados del número de visitas para controles en el hospital de los pacientes según su género.....	55
7.4. Resultados de los valores del tacrolimus en plasma según el género de los pacientes estudiados.....	55-59
7.5. Resultados de las RAM en los pacientes estudiados.	
7.5.1. Resultados de las RAM según el género de los pacientes.....	59-63
7.5.2. Resultados de las RAM según el rango de edades de los pacientes.....	63-69



7.6. Resultados de las RAM según el algoritmo de naranjo.....	70-72
7.7. Resultado de las RAM según el sistema-órgano afectado.....	73-77
7.8. Resultados del tipo de daño de las RAM.....	77-79
7.9. Resultados de las interacciones medicamentosas de los pacientes estudiados.....	79-85
7.10. Resultados de la preventabilidad de las reacciones adversas relacionadas a medicamentos.....	86-88
7.11. Factores asociados a las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y a las reacciones adversas presentes en los pacientes.....	89
<b>8. Discusión.</b>	
8.1. Evaluación de las concentraciones en plasma del tacrolimus y la caracterización de los pacientes con sobre-dosajes e infra-dosajes de tacrolimus en hombres y mujeres.	
8.1.1. En hombres.....	90
8.1.2. En mujeres. ....	90
8.2. Cuantificar las RAM según el género y según el rango de edades de los pacientes.	
8.2.1. Resultados de las RAM según el género de los pacientes.....	91
8.2.2. Resultados de las RAM según el rango de edades de los pacientes.....	91-92
8.2.3. Resultados de la clasificación de las RAM según el algoritmo de Naranjo.....	92
8.3. Analizar RAM según el sistema-órgano afectado.....	93
8.4. Analizar el tipo de daño de las RAM.....	94

8.5. Analizar las interacciones medicamentosas.....	94
8.6. Análisis de la preventabilidad de las reacciones adversas relacionadas a medicamentos.....	94-95
8.7. Conocer los factores asociados a las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y las reacciones adversas presentes en los pacientes.	
8.7.1. Variables asociadas a la alteración de niveles en plasma del tacrolimus.....	95
8.7.2. Variables asociadas a la aparición de RAM.....	95-96
9. Debilidades del trabajo y futuras investigaciones.....	97
10. Conclusiones.....	98-99
11. Glosario.....	100-101
12. Anexos	
12.1. Sistema inmunitario y la respuesta inmune.	
12.1.1. Principios generales.....	102-103
12.1.2. Respuesta inmune innata.....	103-105
12.1.3. Respuesta inmune adaptativa.....	105-108
12.1.4. Activación de la respuesta inmune adaptativa: mecanismo para prevenir la autorreactividad.....	108-109
12.1.5. Migración de las células inmunocompetentes.....	109
12.1.6. Intervención farmacológica sobre el sistema inmunitario.....	109-110
12.2. Técnica quirúrgica y complicaciones post-trasplante.....	110
12.3. Completitud de la historia clínica mediante la utilización de formulario estructurados.....	111-112
13. Bibliografía.....	113-119

## 1. Introducción:

El trasplante de órganos es un tratamiento médico que se emplea para recuperar la salud de los pacientes. El trasplante consiste en el reemplazo de un órgano vital enfermo sin función y sin posibilidad de recuperación por otro órgano sano. Algunos de los órganos que se pueden trasplantar en Argentina son el riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, intestino, cornea y médula ósea. Los órganos pueden provenir de un donante vivo o de un donante cadavérico. (Fundación Argentina de Trasplante Hepático, 2012).

Existen tres formas de rechazo inmunológico del trasplante de hígado, el rechazo hiperagudo, el agudo y el crónico. El rechazo agudo del hígado trasplantado es la forma más frecuente y sobre la cual se puede actuar mayormente con fármacos. Los fármacos inmunosupresores actuales están reduciendo su incidencia de un 60-80% en las décadas de los 60'-80' a un 30-50% actualmente. El hígado desde un punto de vista inmunológico presenta gran resistencia al ataque mediado por anticuerpos, tiene una baja tasa de rechazo crónico y gran reversibilidad del rechazo agudo. (Sanz, RamónGómez., Seguro, Carmelo Loinaz et al., 2006).

El tratamiento con inmunosupresores es utilizado en los trasplantes para evitar el rechazo del injerto a nivel agudo o crónico. El rechazo es la incompatibilidad genética entre el donante y el receptor. La desventaja de la inmunosupresión es que también afecta al individuo dado que baja sus defensas contra infecciones e inclusive tumores. El éxito de la inmunosupresión es encontrar el equilibrio entre la prevención del rechazo del injerto y evitar una excesiva supresión del sistema inmunitario del individuo. (Bilbao, Itxcarone., Margarit, Carlos., 2005).

El tacrolimus es uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento inmunosupresor del trasplante hepático dado que ha demostrado tener una potencia mayor a la ciclosporina, otro fármaco utilizado con este mismo propósito. Su mecanismo de acción consiste en la unión a una proteína citoplasmática (FKBP) que inhibe la calcineurina fosfatasa bloqueando el factor de transcripción de la síntesis de citocinas (IL-2, IL-4, IL-3, TNF, INF) y también el factor de crecimiento beta de linfocitos T. Los efectos adversos más frecuentes del tacrolimus son la nefrotoxicidad, la neurotoxicidad, la hipertensión y la diabetes, además del prurito, alopecia, hiperpotasemia y los trastornos digestivos. (Bilbao, Itxcarone., Margarit, Carlos., 2005).

La ventaja del tacrolimus es que tiene un gran poder inmunosupresor y a dosis bajas es muy efectivo, menos tóxico y por lo general se utiliza en monoterapia. Una desventaja es que es un medicamento donde la concentración en el plasma debe ser controlada constantemente. Niveles bajos del tacrolimus presentan el riesgo del rechazo del injerto mientras que niveles altos producen mayores efectos tóxicos y aumentan la vulnerabilidad de los pacientes frente a infecciones y a tumores. Otra desventaja de este medicamento es que presenta numerosas

interacciones medicamentosas debido a que es metabolizado por el hígado en el citocromo P450-3A4. Dado que muchos otros fármacos son metabolizados por este mismo citocromo hace que se originen varias interacciones que pueden ser relevantes clínicamente y potencialmente graves. (Bilbao, Itxcarone., Margarit, Carlos., 2005).

En este trabajo se estudian los valores del tacrolimus en plasma (niveles bajos, normales o altos), sus reacciones adversas y sus interacciones medicamentosas con relevancia clínica en una muestra de pacientes adultos con trasplante de hígado en tratamiento inmunosupresor con tacrolimus.

## 2. Antecedentes del tema:

Existen numerosos estudios sobre población con trasplante de hígado, uno de ellos analizó retrospectivamente un grupo de 44 pacientes (edades de 19-71 años) en tratamiento con tacrolimus y la aparición de efectos adversos después de los 30 días del trasplante. En los resultados se encontró que hubo cinco pacientes que rechazaron el injerto y 16 presentaron una infección. Con las muestras de sangre se pudieron relacionar los valores del tacrolimus, el deterioro de la tasa filtración glomerular y los valores de creatinina. Los pacientes que presentaron infecciones tuvieron valores en plasma más altos de los normales. Además se vio que la media de los pacientes que rechazaron al injerto tenía la función renal comprometida. En conclusión, los valores de tacrolimus mayores a 10 ng/dL se relacionaron con disfunción renal y las dosis mayores a 0.15mg/kg/día se relacionaron con la prevención del rechazo del injerto y mayor predisposición a infecciones. (Nacif, Lucas Souto., David, André Ibrahim., Pinheiro, Rafael Soare., et al., 2014).

Otro estudio del 2013 se planteó como objetivo estudiar la exposición al tacrolimus luego de cuatro a seis semanas post-trasplante en relación con la posibilidad de rechazo del injerto y sus efectos a largo plazo. Se estudiaron 493 pacientes tratados con tacrolimus durante 1995 hasta el 2008. Se encontró que valores mayores 7ng/dL tuvieron un menor porcentaje de rechazos del injerto que los valores menores a éste. Valores entre 7-10ng/dL tuvieron menor cantidad de rechazos que en los valores de 10-15ng/dL y finalmente los valores mayores a 20ng/dL estuvieron relacionados con fallas cardíacas, infecciones y efectos malignos que llevaron a la muerte de algunos pacientes. En conclusión, durante las dos primeras semanas después del trasplante los valores de tacrolimus en sangre que se encuentran dentro del rango 7-10ng/mL son seguros en términos de rechazo agudo del injerto y con mayor supervivencia de los pacientes. Por ende, urge mantener esta concentración para el mejor beneficio del paciente. (Rodriguez-Peralvarez, M., Germani, G., Papastergiou, V., et al., 2013).

El artículo: "Hipertensión Arterial Posterior a Trasplante de Órganos Sólidos Renal-Hepático-Cardíaco" relaciona el tratamiento con inmunodepresores inhibidores de la calcineurina, tacrolimus y ciclosporina, en trasplantes de órganos sólidos con la aparición hipertensión arterial asociada al medicamento luego del trasplante. Este artículo explica que tanto el tacrolimus como la ciclosporina generan un aumento de las resistencias vasculares y renales por su acción vasoconstrictora generando una HTA. Esta HTA esta mediada por el aumento de la síntesis de endotelina-1 que genera un desbalance entre las prostaglandina vasoconstrictoras (tromboxanos) y vasodilatadores (prostaciclina), la inhibición de la óxido nítrico sintasa, el aumento del tono simpático y la alteración local del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El resultado clínico es una HTA que puede llegar a causar

complicaciones mayores como insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) o síndrome coronario agudo (SCA). (Casola, 2011).

### 3. Marco teórico:

#### 3.1. El hígado.

##### 3.1.1. Anatomía.

El hígado se encuentra en la parte superior derecha de la cavidad abdominal por debajo del diafragma y por encima del estómago, el riñón derecho y los intestinos. Está constituido por lobulillos que están separados entre sí por tejido conectivo. En la periferia también se encuentran los espacios porta que contienen cada uno un conducto biliar, una rama de la vena porta y otra de la arteria hepática. Los lobulillos están compuestos por hepatocitos que están dispuestos de forma radial alrededor de la vena centrolobulillar, rodeados por canales pequeños que se denominan canalículos hacia donde se vierte la bilis que se secreta de los hepatocitos. Estos canales se juntan y forman conductos más grandes que terminan en el conducto hepático. Este conducto junto al conducto cístico, procedente de la vesícula biliar, forman el conducto común de la bilis que descarga su contenido en el duodeno. (Junta de Andalucía, 2015).

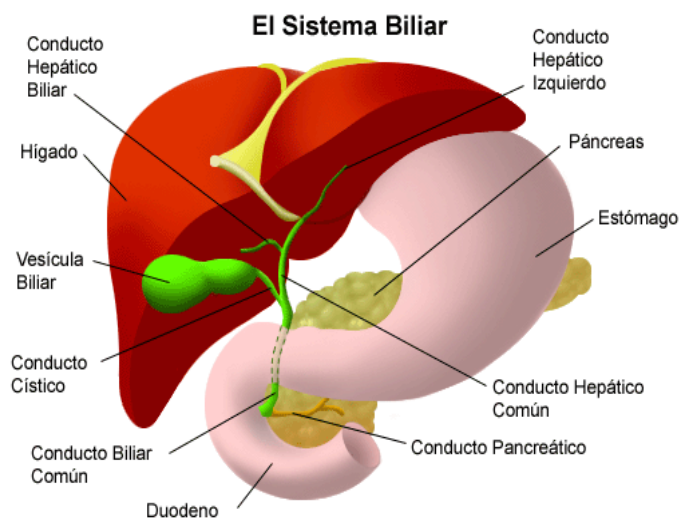


Figura 3.1.1. El sistema Biliar.

Fuente: *Hígado: Anatomía y Funciones*. The University of Chicago, Medicine, 2015.

##### 3.1.2. Irrigación e Inervación del hígado.

Este órgano recibe sangre por dos vías distintas. La primera es por la arteria hepática que transporta sangre oxigenada procedente del corazón. La segunda es la vena porta que transporta la sangre desoxigenada rica en nutrientes desde el sistema digestivo y el bazo. Estos vasos sanguíneos penetran el tejido hepático y se dividen hasta formar pequeños capilares. (Universidad Nacional de Colombia, 2005).

El hígado recibe la sangre oxigenada de la arteria hepática que se bifurca de la aorta. La sangre que abandona el hígado es recogida por las venas hepáticas que se juntan y forman la vena hepática que transporta la sangre hacia la vena cava inferior. (Junta de Andalucía, 2015).

El hígado es uno de los productores de linfa más importantes. Tiene vasos linfáticos superficiales y otros vasos linfáticos profundos. Los nervios del hígado se originan del plexo hepático y del plexo celíaco. El plexo hepático acompaña a las ramas de la arteria hepática y de la vena porta hacia el hígado. Está compuesto por fibras simpáticas del plexo celíaco y fibras parasimpáticas de los nervios vagos anterior y posterior. Estas fibras nerviosas llegan a los conductos biliares de la triada portal. (Moore, Keith.L., Dalley, Arthur.F., 2009, pp298),

### **3.1.3. Funciones del hígado.**

El hígado es un órgano fundamental para el organismo y cumple varias funciones. Es el órgano que regula los niveles sanguíneos de la mayoría de los compuestos químicos y excreta la bilis, que ayuda a digerir las grasas y los productos de desecho. El hígado procesa la sangre, descompone los nutrientes y metaboliza los fármacos para que lleguen a todo el cuerpo. Todos los subproductos del hígado pueden ser excretados por la bilis que entran al intestino y se eliminan por las heces o pueden ser excretados por la sangre que es filtrada en el riñón y luego se elimina como orina. Algunas de las funciones más importantes son las siguientes:

- Producción de la bilis para la digestión de las grasas y eliminación de los desechos.
- Producción de determinadas proteínas del plasma sanguíneo (albumina, ferritina, transferrina, proteínas del complemento, globulinas, etc).
- Producción del colesterol y de proteínas específicas para el transporte de la grasa a través del organismo (QM, LDL, HDL, IDL, VLDL).
- Conversión del exceso de glucosa en glucógeno para almacenarlo. Luego, el glucógeno puede convertirse en glucosa nuevamente para la obtención de energía.
- Regulación de los niveles de amino ácidos en la sangre.
- Almacenamiento y modificación de las vitaminas A, D y K.
- Metabolización de la hemoglobina para usar su contenido de hierro y almacenarlo.
- Conversión del amoníaco tóxico en urea.
- Regulación de la coagulación de la sangre.
- Producción de la resistencia a infecciones por la producción de factores del sistema inmune y por la excreción de las bacterias del torrente sanguíneo a través de las células de Kupffer.

(The University of Chicago, Medicine, 2015).



## 3.2. Bases inmunológicas del rechazo de los injertos

### 3.2.1. Componentes del sistema inmunitario.

El sistema inmune reconoce y diferencia entre lo que es propio del organismo y lo que es extraño a través de los linfocitos B (productores de anticuerpos), linfocitos T y anticuerpos circulantes. Los linfocitos T tienen la acción más relevante ya que son los auténticos efectores de la respuesta inmune que determinan el rechazo de los órganos o tejidos trasplantados que ocurre en el lugar de expresión de los antígenos (órgano trasplantado). (Sanz, Ramón Gómez., Seguro, Carmelo Loinaz et al., 2006).

### 3.2.2. Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).

Los cromosomas 6 y 17 tienen los genes implicados en la expresión de antígenos de histocompatibilidad en las células del organismo. El CMH se puede dividir en dos clases, HLA I (A, B y C) que se expresa en todas las células nucleadas mientras que el HLA II (DR, DQ y DP) se expresa en células presentadoras de antígenos como los monocitos, macrófagos y células dendríticas, en los linfocitos T y en células endoteliales activadas por citocinas o agentes infecciosos. (Sanz, Ramón Gómez., Seguro, Carmelo Loinaz et al., 2006).

Las células presentadoras de antígenos procesan a los antígenos ajenos junto con el CMH II y estos son reconocidos por linfocitos T que inician la respuesta inmunológica del rechazo del órgano trasplantado. (Sanz, Ramón Gómez., Seguro, Carmelo Loinaz et al., 2006).

### 3.2.3. Expresión de los HLA en el hígado.

El patrón de infiltrado celular en el injerto hepático con rechazo agudo está relacionado con la diferencia de expresión de los antígenos HLA I y II en los distintos tipos celulares. En el hígado la clase I se expresa en las sinusoides, el endotelio de grandes vasos, el epitelio biliar, las células dendríticas y poco en los hepatocitos. La clase II se expresa en el endotelio capilar, células sinusoidales y células dendríticas. Una vez realizado el trasplante, se observa una alteración en la expresión de los HLA I y II y la clase I aumenta su expresión en los ductos biliares y en los hepatocitos. La expresión de las clases aumenta en el hígado durante el rechazo agudo y de este modo aumenta la susceptibilidad del tejido hepático a los linfocitos citotóxicos o indirectamente mediante los fenómenos de hipersensibilidad retardada. (Sanz, Ramón Gómez., Seguro, Carmelo Loinaz et al., 2006).

Los hepatocitos presentan poco la clase I del CMH y esto resulta en la resistencia del hepatocito al ataque inmunitario ya que las células diana del ataque inmunológico son las que expresan ambas clases del CMH. El rechazo agudo precoz es HLA-I dependiente mientras que

tanto el tardío como el crónico están relacionados con el HLA-II. (Sanz, Ramón Gómez., Seguro, Carmelo Loinaz et al., 2006).

#### **3.2.4. Linfocitos T y B.**

Los linfocitos T son los que se ven mayormente en el infiltrado inflamatorio en el rechazo agudo hepático. Existen diferentes tipos de linfocitos T:

- T-helper o CD4<sup>+</sup>: Producen linfocinas que desencadenan la respuesta inflamatoria o facilitan la producción de anticuerpos por los linfocitos B. La producción de estas linfocinas se desencadena ante antígenos presentados en asociación con HLA-II por las células presentadoras de antígenos.
- Citotóxicos o CD8<sup>+</sup>: Tienen una actividad citotóxica. Los CD8<sup>+</sup> responden a antígenos presentados por células en asociación con el HLA-I y tienen citotoxicidad directa contra células del injerto trasplantado, células tumorales o infectadas.

(Sanz, Ramón Gómez., Seguro, Carmelo Loinaz et al., 2006).

La presencia de los linfocitos T-helper en el infiltrado inflamatorio se relaciona con un rechazo agudo que es reversible mientras que los linfocitos citotóxicos se relacionan con el rechazo crónico que es irreversible. De todos modos en el rechazo agudo puede haber una proporción similar de ambos tipos de linfocitos. Aparte de la disfunción hepática originada por la destrucción celular durante el rechazo agudo, los linfocitos también alteran las funciones sintéticas y metabólicas de los hepatocitos sin lizarlos. (Sanz, Ramón Gómez., Seguro, Carmelo Loinaz et al., 2006).

Los linfocitos B se producen en la médula ósea y en su superficie contienen las inmunoglobulinas que cuando reaccionan con antígenos específicos desencadenan la producción de anticuerpos. Los linfocitos B son regulados por los linfocitos T, a través de citocinas. No se conoce muy bien la relación entre estas células y el rechazo del injerto. (Sanz, Ramón Gómez., Seguro, Carmelo Loinaz et al., 2006).

También existen otras células durante el rechazo agudo como los monocitos, eosinófilos, neutrófilos que también participan durante el rechazo del injerto. (Sanz, Ramón Gómez., Seguro, Carmelo Loinaz et al., 2006).

#### **3.2.5. Tipos y mecanismos de rechazo del injerto.**

El rechazo hiperagudo se produce rápidamente después de la anastomosis vascular y se debe a la presencia de anticuerpos preformados (inmunidad humoral) en el receptor frente a

eritrocitos, leucocitos o plaquetas del donante. Se destruye rápidamente el injerto y no llega a funcionar. (Sanz, Ramón Gómez., Seguro, Carmelo Loinaz et al., 2006).

El rechazo agudo está caracterizado por el ataque del sistema inmune mediante los linfocitos T-helper y citotóxicos frente a los antígenos HLA de las células del injerto y ocurre en los 3-4 días luego del trasplante. (Sanz, Ramón Gómez., Seguro, Carmelo Loinaz et al., 2006).

El rechazo crónico se desarrolla después del tercer mes post-trasplante y se desconocen con exactitud los mecanismos implicados, tanto el mecanismo citotóxico como el humoral se pueden ver implicados. (Sanz, Ramón Gómez., Seguro, Carmelo Loinaz et al., 2006).

### **3.2.6. Linfocinas.**

Las linfocinas o citocinas son sustancias producidas por los linfocitos en respuesta al reconocimiento antigénico y tienen un papel clave en el rechazo del injerto. Las citocinas se dividen en las inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF) y regulatorias (IL-2, IL-4, IL-5) implicadas en el rechazo agudo. La IL-2 se produce por los linfocitos T-helper y su función es la estimulación de la proliferación y maduración de linfocitos T. Su inhibición o la de su receptor representa un mecanismo fundamental de acción de los principales inmunosupresores como el tacrolimus. (Sanz, Ramón Gómez., Seguro, Carmelo Loinaz et al., 2006).

Las linfocinas inflamatorias producidas en el hígado durante el rechazo agudo inducen la expresión de los HLA-1 y del ICAM-1 en células diana del ataque inmunitario y facilitan la acción del linfocito citotóxico. (Sanz, Ramón Gómez., Seguro, Carmelo Loinaz et al., 2006).

La presencia del ligando ICAM-1 en el hígado es necesaria para la presentación de linfocitos T y su posterior activación. También aumenta la expresión del ICAM-1 en las células diana del ataque inmune (ductos biliares, endotelio y hepatocitos) durante el rechazo agudo. (Sanz, Ramón Gómez., Seguro, Carmelo Loinaz et al., 2006).

Los eventos que ocurren en el rechazo agudo celular son:

- Las células presentadoras de antígenos presentan el antígeno del injerto a los linfocitos CD4<sup>+</sup> (a veces al CD8<sup>+</sup> también) en presencia de IL-1.
- Los linfocitos T son activados y liberan la IL-2 y otras citocinas que originan la proliferación clonal, diferenciación y quimiotaxis de otros linfocitos.
- Las citocinas inducen una mayor expresión de HLA y de moléculas de adhesión en células diana. También se podrían estimular los linfocitos B para la producción de anticuerpos.
- El infiltrado inflamatorio y los linfocitos citotóxicos lesionan el injerto.

(Sanz, Ramón Gómez., Seguro, Carmelo Loinaz et al., 2006).

Ver Anexo: 12.1. Sistema Inmunitario y la Respuesta Inmune.

### 3.2.7. Comparación de los tipos de rechazo.

En la siguiente tabla se diferencian las distintas características del rechazo hiperagudo, agudo y crónico en relación con la incidencia, tiempo de aparición, mecanismo inmunológico y respuesta al tratamiento de evolución.

Tabla 54.2 Diferencias entre los Tres Tipos de Rechazos del Injerto hepático			
	RHA	RA	RC
Incidencia	+/-	++++	+
Tº aparición	24 h	> 4-5º d	> 3 m
Mecanismo inmunológico	Ac preformados	linf T	linf T, B
Respuesta al Tratamiento	—	++++	++
Evolución	irreversible	reversible	revers / irrevers

RHA: rechazo hiperagudo; RA: rechazo agudo; RC: rechazo crónico. Ac: anticuerpos

Figura 3.2.7.1. Diferencias entre los tres tipos de rechazo del injerto hepático.

Fuentes: *Rechazo agudo, hiperagudo y crónico en el trasplante hepático* (capítulo 54). Sanz, Ramón Gómez., Seguro, Carmelo Loinaz., et al., 2006, pp 678.

En la siguiente tabla se describen las diferencias histopatológicas entre el rechazo agudo y el crónico.

Tabla 54.3 Hallazgos Histopatológicos Relacionados con la Presencia de Rechazo Agudo y Crónico	
Rechazo agudo	Rechazo crónico
infiltrado inflamatorio mixto	desaparición de ductos biliares
inflamación y lesión del epitelio biliar	arteriopatía obliterativa
endotelitis	
balonización de hepatocitos, NCL.	

Figura 3.2.7.2. Hallazgos histopatológicos relacionados con la presencia de rechazo agudo y crónico.

Fuentes: *Rechazo agudo, hiperagudo y crónico en el trasplante hepático* (capítulo 54). Sanz, Ramón Gómez., Seguro, Carmelo Loinaz., et al., 2006, pp 682.

### 3.3. Tacrolimus.

#### 3.3.1. Origen.

El tacrolimus es un medicamento que pertenece al grupo farmacoterapéutico de los inmunosupresores, inhibidores de la calcineurina. Su código ATC es L04AD02. Es un macrólido que se obtiene a partir de *Streptomycestsukubaensis*, de carácter lipofílico que es usualmente insoluble en agua. Se encuentra en diferentes formas farmacéuticas:

- Capsulas duras de liberación prolongada (Advagraf). Contiene 0.5mg, 1mg o 5mg de tacrolimus anhidro con lactosa de excipiente.
- Capsulas duras de liberación inmediata (Prograf). Contiene 0.5mg, 1mg o 5mg de tacrolimus anhidro con lactosa de excipiente.
- Solución inyectable IV (Prograf): Contiene el equivalente de 5mg de tacrolimus anhidro en 1mL para la administración vía IV por infusión continua. Se deben diluir con solución fisiológica de 0.9% o solución de dextrosa 5%. Se debe tener en cuenta que contiene como vehículo derivados de aceite de castor que puede originar reacciones anafilácticas.

(STADA, 2012).

#### 3.3.2. Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción es la inhibición de la calcineurina que requiere previamente la unión a una proteína citosólica, una inmunofilina, FKBP12. Esta proteína es la responsable de la acumulación intracelular del complejo, tacrolimus-FKBP12, calcio, calmodulina que se une de forma específica y competitiva a la calcineurina e inhibe su actividad fosfatasa, una inhibición dependiente de calcio. La inhibición de esta proteína no permite que ésta desfosforile una serie de factores para que estos accedan al núcleo y comience la transcripción y transducción de linfocitos T. Esta inhibición de la calcineurina puede variar según el tejido, entre distintos compartimientos intracelulares dependiendo de la disponibilidad y concentración local de inmunofilinas. (EuropeanMedicinesAgency (EMA, 2013).

Esta inhibición de la calcineurina es dependiente de calcio de las vías de transcripción y transducción de señales de linfocitos T impidiendo la transcripción de citocinas dentro de las cuales se encuentra el factor activador de los linfocitos T (NF-ATc). Más específicamente el tacrolimus inhibe la formación de los linfocitos citotóxicos que son las células responsables del rechazo del implante. El tacrolimus también inhibe la activación de los linfocitos T y la proliferación de los linfocitos B dependientes de los linfocitos T-helper, la formación de linfocinas como la IL-2, IL-3 y el  $\gamma$ -interferón por la inhibición de la transcripción del NF-ATc y la expresión del receptor de la IL-2. (EMA, 2013).

El tacrolimus también presenta acciones sobre las células dendríticas dado que altera su capacidad migratoria por una inhibición de la expresión de la ciclooxygenasa 2 (COX-2) con la consecuente disminución de la producción de PGE2 que es inductora de la migración y por inhibición de la actividad de proteínas transportadoras MDR1 y PA28- $\beta$ . Este mecanismo de acción genera la inhibición de la respuesta inmune celular y tiene como consecuencia la amortiguación o supresión de las respuestas citotóxicas mediadas por los linfocitos citotóxicos, como el rechazo del injerto, trasplante y en enfermedades autoinmunes. En menor medida inhibe la respuesta inmune humoral al inhibir la activación de linfocitos T helper 2 o inhibiendo directamente la activación dependiente de calcio de los linfocitos B. (Flores, 2014, pp 464).

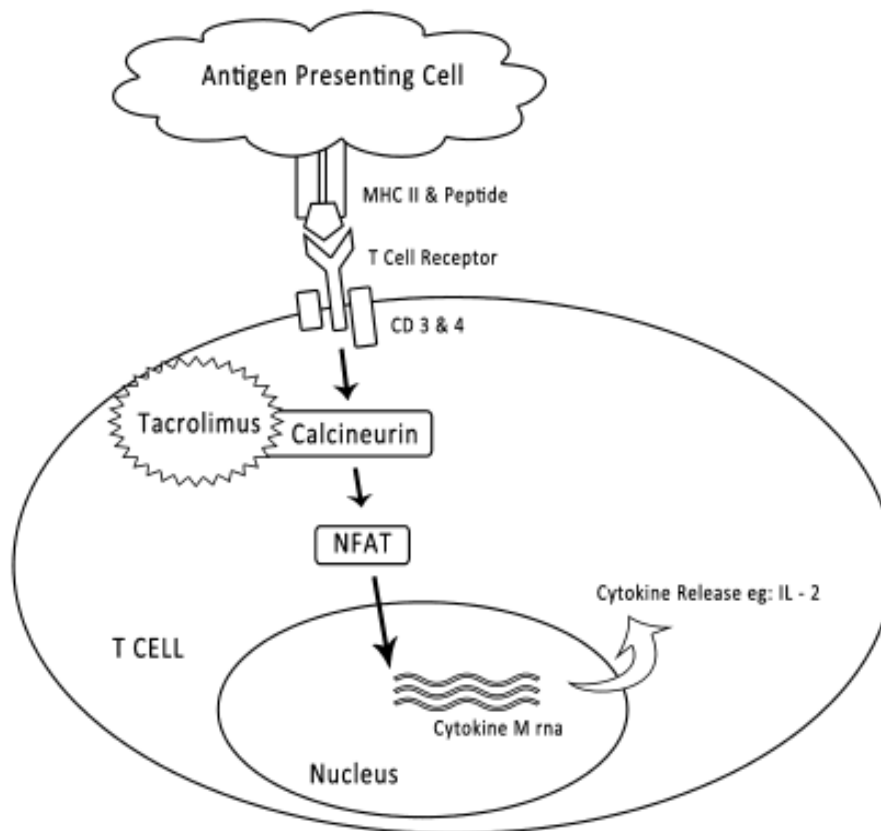


Figura 3.3.2. Mecanismo de acción del tacrolimus.

Fuente: Tacrolimus Toxicity With Minimal Clinical Manifestations: A Case Report and Literature Review. Haroon, Nivin., Sinhg, Atul., Bhar, Zeenat Yousuf. (2015). *American Journal of Therapeutics* 0, 1–4, pp 3.

### 3.3.3. Características farmacocinéticas.

La absorción por vía oral ocurre a lo largo del tracto gastrointestinal de forma incompleta y presenta una gran variabilidad interindividual al tener un metabolismo pre-sistémico por el CYP3A4 en la mucosa intestinal y también porque es un sustrato de la glucoproteína P de membrana que a nivel intestinal origina un clearance oral de estos fármacos que es variable en cada paciente, lo que explica una cinética de absorción no constante. (EMA, 2013).

La biodisponibilidad oral media en adultos con trasplante hepático tiene un intervalo de  $23\% \pm 9\%$  (pacientes N=17). La absorción es mejor en ayunas dado que la presencia de alimentos reduce la cantidad absorbida y la velocidad de absorción. El flujo biliar no influye en la absorción. Existe una importante relación entre el AUC y los niveles valle en plasma en estado estacionario del tacrolimus que en consecuencia requieren el monitoreo de la concentración plasmática. (EMA, 2013).

La distribución es rápida entre las células sanguíneas (60-90%) y el plasma que en consecuencia puede generar una concentración de 2-35 veces más alta en sangre que en el plasma con un cociente de distribución sangre/plasma de 20:1. En el plasma se encuentra de 1-2% libre y un 98-99% unido a proteínas, especialmente a la albúmina sérica y  $\alpha$ 1-glicoproteína. Se distribuye ampliamente en el organismo dado que es muy liposoluble y alcanza concentraciones superiores a las plasmáticas en el hígado, riñón, algunas glándulas endocrinas, nódulos linfáticos, bazo, pulmón, páncreas y médula ósea. (EMA, 2013).

Dado que se distribuye ampliamente en el organismo por su liposolubilidad, su volumen de concentración en el estado estacionario basado en las concentraciones plasmáticas es de 1.300L (en pacientes sanos) y basado en determinación en sangre es de 47.6L. El rango terapéutico se encuentra alrededor de una concentración mínima de 8-12 ng/mL y a concentraciones superiores se presentan efectos adversos elevados. (Formulario Nacional de medicamentos Cuba, 2012).

El metabolismo por la mayor parte ocurre en el hígado por el citocromo P450-3A4 y en menor grado por el riñón y la pared intestinal. Se degrada a varios metabolitos de los cuales el que predomina es el 13-O-desmetil-tacrolimus. Estos metabolitos tienen leve o nula actividad inmunosupresora a la del tacrolimus. Dentro de la circulación sistémica se encuentra uno de los metabolitos inactivos en bajas concentraciones, por ende sus productos de metabolización no contribuyen a la actividad farmacológica del tacrolimus. (EMA, 2013).

Finalmente, la eliminación del tacrolimus administrado por vía oral e intravenosa se produce en su mayor parte por las heces (98%) y el resto se elimina por orina (1%) de forma metabolizada con la excepción de un 1% que se elimina tal cual. La biliar es la vía principal de eliminación de

éste. Tiene una semivida de eliminación de 43h en individuos sanos y un aclaramiento bajo de 2.25L/h. En pacientes con trasplante hepático, renal o cardíaco aumenta a 4.1L/h, 6.7L/h y 3.9L/h respectivamente. Este aumento se debe a ciertos factores como valores bajos de hematocrito y de proteínas que producen un aumento de la fracción libre del tacrolimus en plasma o puede ser también por aumentos del metabolismo inducido por el uso de corticoesteroides en estos pacientes. (EMA, 2013).

### 3.3.4. Indicación terapéutica y posología.

El tacrolimus se utiliza en la profilaxis del rechazo de trasplante en receptores de injertos hepáticos y también en el tratamiento del rechazo hepático de pacientes con otros inmunosupresores. Un cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones farmacéuticas de tacrolimus por vía oral de liberación inmediata o liberación prolongada o por vía intravenosa (IV) es peligroso. Puede llevar a un rechazo del injerto o a un aumento de la incidencia de reacciones adversas incluyendo una baja o alta inmunosupresión. (EMA, 2013).

Siempre se debe mantener al paciente con una sola formulación de tacrolimus con la posología diaria indicada. En el caso que se desee cambiar de formulación debe ser analizado por un especialista de trasplantes y tras la conversión se debe realizar un monitoreo de las concentraciones plasmáticas con ajustes de la dosis si es necesario. (EMA, 2013).

La dosis del tacrolimus debe basarse en la evaluación clínica del rechazo y tolerancia de cada paciente individualmente con el monitoreo de los niveles plasmáticos correspondientes. Siempre se intenta comenzar la administración del tacrolimus por vía oral con una dosis de 0.10-0.15mg/kg/día en adultos una vez al día por la mañana 12-18 horas después del trasplante. En el caso que el paciente no pueda administrar la medicación por vía oral se comienza con un tratamiento IV. (EMA, 2013).

Las dosis en adultos del tacrolimus y sus concentraciones plasmáticas son las siguientes:

Pacientes	Dosis inicial vía oral (después de 12-18h del trasplante)	Concentraciones plasmáticas totales	Dosis vía IV (después de 6h del trasplante).
Adultos	0.10-0.15 mg/kg/día	Mes 1-12: 8.0-12.0 ng/dL	0.03-0.05 mg/kg/día por infusión IV continua.

(Food and Drug Administration (FDA), 2009).



La dosis se reduce generalmente durante el periodo post-trasplante. Dado que a veces se usa la administración de una combinación de inmunosupresores en el periodo post-operatorio inicial, es posible pasar a una monoterapia con una sola fórmula farmacéutica de tacrolimus. La mejoría del estado de cada paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética del tacrolimus por lo cual se deben hacer ajustes posteriores de la dosis. (EMA, 2013).

La forma de administrar el tacrolimus por liberación inmediata (2 administraciones diarias) o liberación prolongada (1 administración diaria) es con el estómago vacío 1 hora antes o 2-3 horas después de una comida con agua. Se debe advertir a los pacientes que tomen la cápsula entera sin administrar el desecante. Si el paciente se olvida de tomar una dosis debe hacerlo lo antes posible una vez que lo recuerde. No debe tomar una dosis doble al día siguiente. La dosis puede variar más comúnmente desde 0.1mg a 5.0mg diarios con las distintas concentraciones de la misma fórmula farmacéutica (liberación inmediata o prolongada): 0.5mg, 1mg y 5mg. (EMA, 2013).

Para cambiar de la vía IV o la vía oral de liberación inmediata a la vía oral de liberación prolongada se debe mantener una relación 1:1 (mg:mg) manteniendo la dosis diaria total y se debe administrar la cápsula de tacrolimus a la mañana. La exposición sistémica de la concentración total ( $AUC_{24}$ ) a tacrolimus de liberación prolongada es aproximadamente 10% menor que para el tacrolimus de liberación inmediata. (EMA, 2013).

El otro tipo de conversión que se puede realizar es de un tratamiento con ciclosporina pasar a uno con tacrolimus. Estos dos fármacos no se pueden administrar conjuntamente porque la ciclosporina inhibe el metabolismo del tacrolimus por el CYP3A4 aumentando su concentración total en plasma. El tratamiento con tacrolimus se puede iniciar después de evaluar las concentraciones de ciclosporina en plasma y la situación clínica del paciente en particular. Se recomienda iniciar el tratamiento después de las 12-24 horas de la interrupción del tratamiento con ciclosporina. Si las concentraciones de ciclosporina resultan ser muy elevadas, el cambio de terapia debe ser retrasado. (EMA, 2013).

### **3.3.5. Monitoreo terapéutico**

El monitoreo del tacrolimus involucra dosificar al paciente según las valoraciones clínicas del rechazo y tolerancia de cada paciente en particular. Existen varias técnicas de inmunoensayos disponibles para determinar la concentración de tacrolimus en plasma. La relación entre los niveles valle de tacrolimus ( $C_{24}$ ) y la exposición sistémica ( $AUC_{24}$ ) es similar entre el Advagraf y Prograf. (EMA, 2013).

Los niveles valle del tacrolimus en plasma se deben vigilar durante las dos semanas iniciales después del trasplante seguida por un monitoreo mensual durante la terapia de mantenimiento. Se deben controlar también los ajustes si hay algún cambio entre las formulaciones del tacrolimus o de algún otro inmunosupresor o de sustancias que alteren la concentración en plasma total. (EMA, 2013).

Los ensayos clínicos indican que la mayoría de los pacientes tienen niveles valle de tacrolimus en plasma total por debajo de los 20ng/mL teniendo en cuenta el estado clínico de cada paciente. En la práctica clínica los niveles suelen estar entre los 5-20ng/mL y durante la terapia de mantenimiento deben estar entre los 5-15ng/mL. (EMA, 2013).

### **3.3.6. Sobredosis:**

La experiencia con la sobredosificación es limitada, se han presentado casos por sobredosis accidentales con los siguientes síntomas: temblor, cefaleas, náuseas y vómitos, infección urticarias, letargo y aumento en los niveles de nitrógeno ureico en sangre, de creatinina en suero y de los niveles de alanina-aminotransferasa. Para esta intoxicación no existe un antídoto específico sino que se deben implementar los métodos habituales de apoyo y de tratamiento sintomático. Dado que el tacrolimus tiene un alto peso molecular, baja solubilidad en agua y una alta afinidad por las proteínas del plasma y por los eritrocitos, se deduce que no es dializable y se recurre a hemofiltración o hemodiafiltración que reducen las concentraciones plasmáticas altas. Si la intoxicación es por vía oral puede resultar útil el lavado gástrico y/o uso de adsorbentes (carbón activado) si se usan después de su ingesta. (EMA, 2013).

### **3.3.7. Efectos Adversos:**

Las reacciones adversas del uso de este inmunosupresor son difíciles de establecer debido a que el paciente tiene otras enfermedades subyacentes y generalmente son polimedrados. Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente son el temblor, la insuficiencia renal, la hiperglucemia, la diabetes mellitus, la hipercalcemia, las infecciones, la hipertensión y el insomnio. El siguiente cuadro de la frecuencia de las reacciones adversas las enumera en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. (EMA, 2013).

- Muy frecuentes  $\geq 1/10$ .
- Frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ .
- Poco frecuentes  $\geq 1/1,000$  a  $\leq 1/100$ .
- Raras  $\geq 1/10,000$  a  $\leq 1/1,000$ .
- Muy raras  $< 1/10,000$ .
- Frecuencia no conocida.

## Efectos Adversos del tacrolimus:

<b>Sistema-Órgano Afectado</b>	<b>Tipo de Eventos Adversos</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ El tacrolimus aumenta el riesgo de infecciones bacterianas, víricas, fúngicas y protozoarias y pueden agravar infecciones pre-existentes.</li> <li>✓ Pueden producir infecciones generalizadas y localizadas.</li> <li>✓ Se notificaron casos de nefropatía asociada al virus BK y leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a virus JC.</li> </ul>
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Mayor riesgo de sufrir neoplasias al ser tratados con tacrolimus. Incluyen trastornos linfoproliferativos asociados con VEB y neoplasias de piel asociadas al tratamiento con tacrolimus.</li> </ul>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Frecuentes: anemia, trombocitopenia, leucopenia, análisis de hematíes anormal y leucocitosis.</li> <li>✓ Poco frecuentes: coagulopatías, pancitopenia, neutropenia, análisis de coagulación y hemorragia anormales.</li> <li>✓ Raras: purpura trombocitopénica trombótica, hipotrombinemia.</li> <li>✓ Frecuencia no conocida: aplasia eritrocitaria pura, agranulocitosis y anemia hemolítica.</li> </ul>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Reacciones alérgicas y anafilactoides.</li> </ul>
<b>Trastornos endocrinos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Raras: hirsutismo.</li> </ul>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Muy frecuentes: diabetes mellitus, hiperglucemia e hipercalcemia.</li> <li>✓ Frecuentes: anorexia, acidosis metabólica, otras anomalías electrolíticas, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia, disminución del apetito hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia e hipofosfatemia.</li> <li>✓ Poco frecuentes: deshidratación, hipoglucemia, hipoproteinemia e hiperfosfatemia.</li> </ul>

<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Muy frecuentes: insomnio.</li> <li>✓ Frecuentes: confusión y desorientación, depresión, síntomas de ansiedad, alucinaciones, alteraciones mentales, ánimo deprimido, alteraciones del humor y pesadillas.</li> <li>✓ Poco frecuentes: alteraciones psicóticas.</li> </ul>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Muy frecuentes: dolor de cabeza y temblor.</li> <li>✓ Frecuentes: alteraciones del sistema nervioso, convulsiones, alteraciones de la conciencia, neuropatías periféricas, mareo, parestesias y disestesias, dificultad para la escritura.</li> <li>✓ Poco frecuentes: encefalopatías, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, coma, alteraciones del habla y del lenguaje, parálisis y paresia, y amnesia.</li> <li>✓ Raras: hipertonía.</li> <li>✓ Muy raras: miastenia.</li> </ul>
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Frecuentes: tinnitus.</li> <li>✓ Poco frecuentes: hiposcusia.</li> <li>✓ Raras: hipertonía.</li> <li>✓ Muy raras: dificultad de audición.</li> </ul>
<b>Trastornos oculares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Frecuentes: alteraciones oculares, visión borrosa y fotofobia.</li> <li>✓ Poco frecuentes: cataratas.</li> <li>✓ Raras: ceguera.</li> </ul>
<b>Trastornos cardíacos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Frecuentes: Alteraciones isquémicas de las arterias coronarias y taquicardia.</li> <li>✓ Poco frecuentes: insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y parada cardíaca, arritmias supraventriculares, cardiomiopatías, ECG anormal, hipertrofia ventricular, palpitaciones, frecuencia cardíaca y pulso anormales.</li> <li>✓ Raras: derrame pericárdico.</li> <li>✓ Muy raras: eco cardiograma anormal, intervalo QT del electrocardiograma prolongado y Tosades de Pointes.</li> </ul>

<b>Trastornos vasculares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Muy frecuentes: hipertensión.</li> <li>✓ Frecuentes: sucesos tromboembólicos e isquémicos, alteraciones vasculares hipotensoras, hemorragias y alteraciones vasculares periféricas.</li> <li>✓ Poco frecuentes: trombosis venosa profunda de las extremidades, shock e infarto.</li> </ul>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Frecuentes: alteraciones del parénquima pulmonar, disnea, derrame pleural, resfriado, faringitis, congestión nasal e inflamaciones.</li> <li>✓ Poco frecuentes: insuficiencia respiratoria, alteraciones del tracto respiratorio y asma.</li> <li>✓ Raras: síndrome disneico agudo respiratorio.</li> </ul>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Muy frecuentes: diarrea y náusea.</li> <li>✓ Frecuentes: signos y síntomas gastrointestinales, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, trastornos inflamatorios gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, perforación y úlceras gastrointestinales, ascitis, estomatitis y úlceras, estreñimiento, signos y síntomas dispépticos, flatulencia, hinchazón y distensión y diarrea.</li> <li>✓ Poco frecuentes: pancreatitis aguda y crónica, peritonitis, aumento de amilasa sanguínea, íleo paralítico, enfermedad del reflujo gastroesofágico y alteración del vaciado gástrico.</li> <li>✓ Raras: pseudoquistes pancreáticos y subileus.</li> </ul>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Muy frecuentes: alteración de las pruebas de función hepática.</li> <li>✓ Frecuentes: estenosis del conducto biliar, daño hepatocelular y hepatitis y colestasis e ictericia.</li> <li>✓ Raras: enfermedad hepática venooclusiva y trombosis arterial hepática.</li> <li>✓ Muy raras: insuficiencia hepática.</li> </ul>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Frecuentes: rash, prurito, alopecia, acné y aumento de la sudoración.</li> <li>✓ Poco frecuentes: dermatitis y fotosensibilidad.</li> <li>✓ Raras: necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).</li> <li>✓ Muy raras: síndrome de Stevens Johnson.</li> </ul>

<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido subcutáneo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Frecuentes: artralgia, dolor de espalda, calambres musculares y dolor en las extremidades.</li> <li>✓ Poco frecuentes: alteraciones de las articulaciones.</li> </ul>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Muy frecuentes: insuficiencia renal.</li> <li>✓ Frecuentes: fallo renal, insuficiencia renal aguda, nefropatía toxica, necrosis tubular renal, alteraciones urinarias, oliguria, síntomas de la vejiga y de la uretra.</li> <li>✓ Poco frecuentes: síndrome urémico hemolítico y anuria.</li> <li>✓ Muy raras: nefropatía y cistitis hemorrágica.</li> </ul>
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Poco frecuentes: dismenorrea y hemorragia uterina.</li> </ul>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Frecuentes: alteraciones febriles, dolor y malestar, astenia, edema, alteración de percepción de la temperatura corporal, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre y aumento de peso.</li> <li>✓ Poco frecuentes: disminución de peso, enfermedad semejante a la gripe, aumento de la lactatodeshidrogenasa sanguínea, nerviosismo, sentirse raro, fallo multiorgánico, sensación de presión en el pecho e intolerancia a la temperatura.</li> <li>✓ Raras: caída, ulcera, opresión del pecho, disminución de la movilidad y sed.</li> <li>✓ Muy raras: incremento del tejido graso.</li> </ul>
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Frecuentes: disfunción primaria del injerto.</li> </ul>

(EMA, 2013).

### 3.3.8. Interacciones:

El tacrolimus que pasa a la circulación sistémica se metaboliza por el CYP3A4. El uso concomitante de sustancias conocidas por inhibir o por inducir al CYP3A4, pueden elevar o disminuir las concentraciones del tacrolimus en el plasma. Se deben monitorear las concentraciones plasmáticas por la correlación entre los niveles plasmáticos y los efectos tóxicos o el rechazo del injerto y también por la variabilidad farmacocinética intra e interindividual de los pacientes (Secades, 2000, pp613).

También se deben controlar la prolongación del intervalo QT con un electrocardiograma, la función renal y otras reacciones adversas cuando se usan otras sustancias que potencialmente alteren el metabolismo del CYP3A4 o influyan de alguna manera en los niveles en plasma de tacrolimus. Se debe interrumpir o ajustar la dosis para mantener una buena concentración plasmática sin efectos tóxicos, efectos de rechazo y que esté por encima de la concentración mínima para realizar su acción terapéutica. (EMA, 2013).

Por un lado, los inhibidores del CYP3A4 conducen a un aumento de las concentraciones plasmáticas del tacrolimus. El aumento de estas concentraciones es principalmente por el aumento de la biodisponibilidad oral de tacrolimus debido a la inhibición de su metabolismo. El efecto sobre el aclaramiento hepático es menos pronunciado. Por el otro lado, los inductores del CYP3A4 conducen a una disminución de las concentraciones plasmáticas del tacrolimus. (EMA, 2013).

Existen otras sustancias que aumentan la concentración plasmática del tacrolimus además de los inhibidores del CYP3A4 como los fármacos que tienen una alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas. Dado que el tacrolimus tiene una alta unión a proteínas plasmáticas del 98-99% los fármacos como los AINE, anticoagulantes orales o antidiabéticos orales aumentan los niveles plasmáticos del tacrolimus. Otras sustancias activas que aumentan la exposición sistémica del tacrolimus son los agentes pro-cinéticos (como la metoclopramida y disparada), la cimetidina e hidróxido de magnesio-aluminio. El jugo de pomelo también aumenta las concentraciones plasmáticas del tacrolimus por lo que debe evitarse su consumo durante el tratamiento. (EMA, 2013).

En la siguiente tabla se detallan las interacciones con relevancia clínica según su nivel de severidad y qué tipo de interacción tienen con el tacrolimus:

Nivel de Severidad de las Interacciones	Interacciones
Contraindicadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aumento de la nefrotoxicidad y/o ototoxicidad:</b> Anfotericina B deoxicolato, Cidofovir, Mifepristona, Neomicina PO.</li> <li>• <b>Inhibidor del CYP3A4:</b> Mifepristona.</li> <li>• Vacunas vivas atenuadas.</li> </ul>
Severas: se recomienda usar una alternativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aumento de la inmunosupresión y del riesgo de infecciones:</b> Adalimumab, Alefacept, Anakinra, Azatiprina, Basiliximab, Bosutinib, Canakinumab, Etanercept, Glatiramer, Golimumab, Hidroxicloroquina, Infliximab, Leflunomida, Muromonab, Miclofenato (MMF), Rilonacept, Sirolimus, Temsirolimus, Tocilizumab, Ustekinumab.</li> <li>• <b>El tacrolimus aumenta su concentración plasmática por la glicoproteína-P (MDR1):</b> Afatinib, Pomalidomida, Quinidina.</li> <li>• <b>Aumento de la nefrotoxicidad y/o ototoxicidad:</b> Amikacina, Bacitracina, Ioversol.</li> <li>• <b>Inductor del CYP3A4:</b> Carbamazepina, Dabrafenib, Efavirenz, Rifabutina, Rifampina.</li> <li>• <b>Inhibidor CYP3A4:</b> Certinib, Cimetidina, Claritromicina, Crizotinib, Eritromicina, Idelalisib, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodona.</li> <li>• <b>Aumento de la inmunosupresión y del riesgo de infecciones y aumento de la nefrotoxicidad y/o ototoxicidad:</b> Ciclosporina,</li> <li>• <b>Aumentan mutuamente su toxicidad:</b> Diclofenac, Diflunisal, Etodolac, Fenoprofeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Indometacina, Ketoprofeno, Keterolaco, Meloxicam, Nabumetona, Naproxeno, Oxaprazosina, Piroxicam, Sulindac, Teicoplanina, Tofacitinib, Tolemetina.</li> <li>• <b>Aumenta la concentración del tacrolimus por la glicoproteína-P (MDR1):</b> Dronedarona, Edoxaban, Eluxadoline.</li> <li>• <b>El tacrolimus aumenta su concentración plasmática por la glicoproteína-P (MDR1) y aumento de la inmunosupresión y del riesgo de infecciones:</b> Everolimus, Vandetanib.</li> <li>• <b>Inhibidor del CYP3A4 y aumenta la concentración del tacrolimus por la glicoproteína-P (MDR1):</b> Ivacaftor.</li> <li>• <b>Aumenta la toxicidad del tacrolimus por los intervalos QT:</b></li> </ul>



	<p>Mefloquina, Ondansetron, Pasireotida.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>El tacrolimus aumenta su concentración plasmática al inhibir su metabolismo:</b> Riociguat, Topotecan.</li> </ul>
<p><b>Significativas: requieren monitoreo</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aumento de la inmunosupresión y del riesgo de infecciones:</b> Belatacept, Denosumab, Mercaptopurina, Metotrexate.</li> <li>• <b>El tacrolimus aumenta su concentración plasmática por la glicoproteína-P (MDR1):</b> Azitromicina, Bazedoxifeno con estrógeno, Bosutinib, Certinib, Crizotinib, Dabigatran, Daunorubicin, Digoxina, Docetaxel, Doxorubicina, Eliglustat, Estradiol, Estrógenos, Estropipato, Etoposido, Imatinib, Irinotecan, Ivermectina, Loperamida, Maraviroc, Mestranol, Miclofenato (MMF), Neomicina, Nintedanib, Nortriptilina, Paclitaxel, Paliperidona, Rifaximina, Risperidona, Romidepsina, Saquinavir, Silodosina, Simeprevir, Teniposido, Tolvaptan, Vinblastina, Vincristina, Visodegib.</li> <li>• <b>Aumento de la nefrotoxicidad y/o ototoxicidad:</b> Capremicina, Cefaloridina, Carboplatino, Cisplatino, Colistina, Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir, Foscarnet, Metoxiflurano, Oxaliplatino, Pentamidina, Polimixina B, Estreptozocina, Tenofovir, Vancomicina.</li> <li>• <b>Inductor del CYP3A4:</b> Amobarbital, Armodafinil, Artemeter/Lumefantrina, Bosentan, Butalbital, Butabarbital, Defeasirox, Etotoina, Etravirina, Griseoflucina, Hexobarbital, Mefobarbital, Midazolam, Mitotano, Modafinil, Nafcilina, Nevirapina, Oritavancina, Oxcarbazepina, Pentobarbital, Primidona, Rifapentina, Rufinamida, Secobarbital, Topiramato, Troglitazona.</li> <li>• <b>Inhibidor CYP3A4:</b> Aprepitant, Atazanavir, Boceprevir, Cobicistat, Conivaptan, Crofelemer, Darifenacina, Darunavir, Dasatinib, Delaviridina, Etinilestradiol, Fluconazol, Fluvoxamina, Fosamprenavir, Isavuconazol, Isoniazida, Lumefantrina, Metronidazol, Mibefradil, Ombitasavir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir, Oxiconazol, Palbociclib, Sitaxentan, Telaprevir, Telitromicina, Troleandomicina, Voriconazol, Zafirulucast.</li> <li>• <b>Aumento de la inmunosupresión y del riesgo de infecciones y aumento de la nefrotoxicidad y/o ototoxicidad:</b> Aciclovir, Adefovir, Fingolimod, Tobramicina.</li> <li>• <b>Aumentan mutuamente su toxicidad:</b> Fluvastatina, Pitavastatina, Pravastatina.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aumenta la concentración del tacrolimus por la glicoproteína-P (MDR1):</b>Amiodarona, Amitriptilina, Felodipina, Ketoconazol, Lomitapida, Loratadina, Lovastatina, Nicarpina,Ponatinib, Queracetina, Ranolazina, Sirolimus, Espironolactona.</li> <li>• <b>Inhibidor del CYP3A4 y aumenta la concentración del tacrolimus por la glicoproteína-P (MDR1):</b>Dilitiazem, Idinavir, Ipatinib, Nelfinavir, Nilotinib, Posaconzol, Ritonavir, Verapamilo.</li> <li>• <b>Aumenta la toxicidad del tacrolimus por los intervalos QT:</b> Bedaquilina, Citalopram, Ezogabina, Haloperidol, Indacaterol, Olodaterol, Quetiapina, Quinidina, Rilpivirina, Sorafenib.</li> <li>• <b>El tacrolimus aumenta su concentración plasmática al inhibir su metabolismo:</b> Bilnatumomab, Bromocriptina, Metiltestosterona.</li> <li>• <b>Aumentan mutuamente su toxicidad y aumenta la concentración del tacrolimus por la glicoproteína-P (MDR1):</b> Atorvastatina, Simvastatina.</li> <li>• <b>El tacrolimus aumenta su concentración plasmática por la glicoproteína-P (MDR1) e inductor del CYP3A4:</b> Budesonida, Clobetasona, Colchicina, Cortisona, Deflazacort, Dexametasona, Fludrocortisona, Hidrocortisona, Metilprednisolona, Prednisolona, Prednisona, Triamcinolona.</li> <li>• <b>Aumentan los niveles plasmáticos de potasio:</b> Canagliflozina, Citrato de potasio.</li> <li>• <b>Disminuye la concentración del tacrolimus por la glicoproteína-P (MDR1):</b>Clotrimazol, Nefazodona, Reserpina, Rifampimicina, Trazodona.</li> <li>• <b>Inhibidor del CYP2C19:</b> Dextansoprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol.</li> <li>• <b>Aumenta la concentración del tacrolimus por la glicoproteína-P (MDR1) e inductor CYP3A4:</b> Fosfenitoina, Itraconazol, Fenobarbital, Fenitoina.</li> <li>• <b>El tacrolimus aumenta su concentración plasmática por la glicoproteína-P (MDR1) y aumento de la nefrotoxicidad y/o ototoxicidad:</b> Gentamicina, Kanamicina, Netilmicina, Paromomicina, Estreptomycinina.</li> <li>• <b>Inhibidor del CYP3A4 y CYP2E1:</b>Iloperidona.</li> <li>• <b>Disminuye la concentración del tacrolimus por la glicoproteína-P (MDR1) e inhibidor del CYP3A4:</b> Nifedipina.</li> <li>• <b>Aumentan sus fracciones libres al competir por la unión a las</b></li> </ul>
--	--

	<p><b>proteínas plasmáticas:</b>Ospemifeno.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>El tacrolimus aumenta su nivel al disminuir el clearance renal:</b>Peramivir.</li> <li>• <b>Inhibidor del CYP2C19 y aumentan mutuamente su toxicidad:</b> Rabeprazol.</li> <li>• <b>Aumento la concentración plasmática del tacrolimus al inhibir su metabolismo:</b>Roxitromicina.</li> </ul>
<b>Menores</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>El tacrolimus aumenta su concentración plasmática por la glicoproteína-P (MDR1):</b> Aliskiren, Alvimopan, Armodafinil, Fexofenadina, Loratadina,</li> <li>• <b>El tacrolimus aumenta su nivel al disminuir el clearance renal:</b>Amiodarona,</li> <li>• <b>Aumento la concentración plasmática del tacrolimus al inhibir su metabolismo:</b>Cloroquina,</li> <li>• <b>Aumenta los niveles del tacrolimus por razón desconocida:</b> Allopurinol, Clonidina, Glimeprida, Glipzida, Gliquidona, Gliburida, Pirazinamida, Tolazamida, Tolbutamida,</li> <li>• <b>Ambos aumentan sus concentraciones plasmáticas al inhibir sus metabolismos:</b> Budesonida, Clorpropamida, Clobetasona, Clotrimazol, Cortisona, Danzol, Deflazacort, Dexametasona, Fludrocortisona, Fluoximesterona, Hidrocortisona, Mesterolona, Metilprednisolona, Oxandrolona, Oximetolona, Prednisolona, Prednisona, Testosterona, Tramycinolona.</li> <li>• <b>Disminuye los niveles del tacrolimus por interacción inespecífica:</b> Caspofungina,</li> <li>• <b>Sinergismo farmacodinámico:</b> Imipenem/Cilastina.</li> </ul>

(Medscape, 2015).

### 3.3.9. Advertencias y precauciones:

- Los pacientes que son tratados con tacrolimus deben recibir siempre una única formulación con la posología diaria correspondiente.
- No se recomienda la administración del tacrolimus en menores de 18 años dado a la escasez de datos de seguridad y/o eficacia.

- Durante el tratamiento post-trasplante inicial se deben controlar los siguientes parámetros de forma rutinaria y si hay variaciones clínicamente significativas se debe ajustar el régimen del inmunosupresor:
  - ✓ Presión sanguínea.
  - ✓ Electrocardiograma.
  - ✓ Estado neurológico y visual.
  - ✓ Niveles de glucosa en sangre en ayunas.
  - ✓ Niveles de electrolitos, potasio en especial.
  - ✓ Pruebas de funcionalidad hepática y renal.
  - ✓ Parámetros hematológicos.
  - ✓ Valores de coagulación.
  - ✓ Determinación de proteínas en plasma.
- Los niveles en sangre se deben monitorear particularmente cuando se combinan con fuertes inhibidores del CYP3A4 (telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o fuerte inductores del CYP3A4 (rifampicina, rifabutina) para ajustar la dosis correspondientemente.
- No se debe administrar junto con preparaciones que contengan la Hierba de San Juan (*hypericum perforatum*) porque conducen a una disminución de las concentraciones plasmáticas y de los efectos terapéuticos del tacrolimus.
- No se debe administrar junto con la ciclosporina y hay que tener precaución si el paciente fue previamente tratado con la misma.
- Evitar ingestas elevadas de potasio y el uso de diuréticos ahorradores de potasio por riesgo de una hipercalemia.
- No se debe administrar junto a medicamentos que tengan efectos nefrotóxicos o neurotóxicos porque puede aumentar su riesgo.
- Al ser un inmunosupresor influye sobre la respuesta a la vacunación y se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.
- Embarazo: El tacrolimus atraviesa la placenta pero no hay ninguna evidencia de un aumento del riesgo de reacciones adversas a lo largo del embarazo y al finalizarlo. Sin embargo, han ocurrido abortos espontáneos aunque no hay suficientes datos epidemiológicos. Se usa cuando no existen otras alternativas más seguras y cuando los beneficios justifiquen el riesgo potencial para el feto. Existe un riesgo de parto prematuro (menor a 37 semanas, incidencia del 53.7%) pero sin embargo, nacen con un peso normal y una hipercalemia (incidencia del 7.2%).
- Lactancia: El tacrolimus se excreta por la leche materna por lo que no se debe amamantar a los bebés mientras estén bajo el tratamiento con tacrolimus.

- Diabetes-Mellitus: Puede aparecer diabetes-mellitus insulino-dependientes en un 11-18% que es reversible en un 31-45% de los pacientes después de un año del trasplante hepático.
- Trastornos gastrointestinales: Se pueden producir perforaciones gastrointestinales que pueden llegar a ser mortales o generar una condición grave del paciente. Dado que las concentraciones plasmáticas del tacrolimus varían ampliamente en casos de diarrea, se debe realizar un monitoreo adicional en este caso.
- Trastornos cardíacos: Puede producir hipertrofia ventricular o hipertrofia del septum notificados como miocardiopatías pero que en la mayoría de los casos son reversibles. Aparecen cuando las concentraciones valle del tacrolimus en plasma son mucho más altas que los niveles máximos recomendados. Otros factores que también aumentan la incidencia de estas enfermedades son las patologías cardíacas pre-existentes, uso de corticoesteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema. En los pacientes de alto riesgo que sean tratados con tacrolimus deben estar muy bien controlados mediante eco-cardiografías o electrocardiogramas antes y después del trasplante.
- Otros trastornos cardíacos: El tacrolimus también puede aumentar el intervalo QT y puede causar taquicardia ventricular. Por eso se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongar el intervalo QT u otras patologías cardíacas. Además se debe tener precaución en pacientes que tengan el síndrome congénito de intervalo QT y en pacientes con medicación concomitante que se sabe que prolonga este intervalo o que induzca el desequilibrio electrolítico.
- Trastornos linfoproliferativos y neoplasias: Los pacientes tienen un riesgo elevado de desarrollar linfomas y otras neoplasias especialmente en la piel. El riesgo está más relacionado a la intensidad y a la duración del tratamiento de inmunosupresión que a algún agente específico.
- Riesgo de infecciones: Un trastorno proliferativo relacionado al virus Epstein-Barr (VEB) fue reportado por el tratamiento con el tacrolimus después del trasplante. El riesgo de estos trastornos es más común en pacientes en tratamiento con medicamentos inmunosupresores, incluido el tacrolimus. Debido a este alto riesgo por sobre-inmunosupresión las combinaciones de inmunosupresores deben realizarse con mucha precaución. Los pacientes también tienen mayor riesgo a sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias). Entre estas condiciones se encuentra la nefropatía asociada a virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a virus JC. Hay que tener mayor cuidado con los pacientes inmunosuprimidos que presentan una función renal deteriorada o síntomas neurológicos. También puede desarrollarse el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) que se presenta con síntomas como dolor de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones o alteraciones visuales. Si se confirma el diagnóstico de

PRES se debe controlar la presión sanguínea, las convulsiones y la suspensión del tratamiento.

- Aplasia eritrocitaria pura (AEP): Los factores de riesgo de AEP como infección parovirus B19, enfermedad subyacente o medicaciones concomitantes asociadas con AEP.
- Poblaciones especiales: Hay una experiencia limitada en pacientes de raza no-caucásica y en pacientes con elevado riesgo inmunológico. En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria la disminución de la dosis.
- Excipientes: La forma farmacéutica oral contiene lactosa por lo que los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de la lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deberían tomar este medicamento. La tinta de impresión para marcar las capsulas contiene lecitina de soja lo cual hay que tener cuidado en pacientes hipersensibles a los maníes o a la soja.  
(EMA, 2013).

### 3.4. Trasplante Hepático.

El trasplante hepático es la cirugía que se realiza para reemplazar un hígado enfermo por un hígado sano. El hígado sano puede ser de:

- Donante cadavérico: cuando el donante fallece sin lesiones hepáticas y se usa el hígado viable.
- Donante vivo: cuando el donante dona solo una parte de su hígado ya que este órgano tiene la capacidad de regenerarse.  
(MedlinePlus, 2014).

El hígado es un órgano fundamental debido a que realiza muchas funciones vitales en el organismo. Algunos ejemplos de estas son:

- Producción de bilis.
- Producción de proteínas de coagulación.
- Eliminación de bacterias, medicamentos y toxinas de la sangre.
- Almacenamiento de carbohidratos, grasas, hierro, cobre y vitaminas.  
(MedlinePlus, 2014).

Las causas más comunes para un trasplante hepático en adultos pueden ser por distintas causas como:

- Cirrosis hepática debida a una infección prolongada con hepatitis B o hepatitis C o alcoholismo prolongado.
  - Hepatitis autoinmunitaria.
  - Coágulo de sangre en la vena hepática.
  - Daño hepático por intoxicación o medicamentos.
  - Trastornos metabólicos del cobre o del hierro y hemocromatosis.
  - Problemas con el sistema de drenaje del hígado como la cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria.
- (MedlinePlus, 2014).

Los pacientes trasplantados tienen pocas limitaciones en la actividad habitual sin embargo, requieren un tratamiento farmacológico de forma indefinida para evitar el rechazo del órgano por lo cual muchos presentan complicaciones relacionadas a los mismos, como por ejemplo: infecciones, tumores, diabetes, niveles de colesterol elevados, hipertensión arterial, alteraciones de la función renal, osteoporosis o no relacionados. Un efecto adverso común de los inhibidores de la calcineurina que se usan como tratamiento inmunodepresor es la hipertensión arterial por un mecanismo directo o indirecto. El mecanismo directo se debe al efecto vasoconstrictor sobre las arteriolas aferentes glomerulares que generan un efecto nefrotóxico. Mientras que en el mecanismo indirecto se observa un aumento del sistema nervioso simpático que aumenta los canales de sodio a nivel renal. (Associació Catalana de Malats d'Hepatitis (ASSCAT), 2015).

Ver Anexo: 12.2 Técnica quirúrgica y complicaciones post-trasplante.

### 3.5. Técnica ELISA.

La técnica ELISA es un ensayo inmunoenzimático que se usa en la medicina para cuantificar moléculas biológicas, basándose en la especificidad del reconocimiento antígeno-anticuerpo y en la sensibilidad de las pruebas enzimáticas. El procedimiento general consiste en la fijación de uno de los componentes de la reacción inmunológica, un antígeno o un anticuerpo específico primario, a un soporte sólido donde luego el sistema se coloca en contacto con una fase líquida que contiene al reactivo complementario, antígeno o anticuerpo específico primario. Este complejo inmunológico se expone a un segundo anticuerpo que es capaz de

reconocer los dominios contantes del primer anticuerpo específico y que se encuentra marcado con una enzima. Posteriormente, se agrega un sustrato cromogénico donde se puede cuantificar la reacción inmunológica en un espectrofotómetro. El ensayo puede ser directo, indirecto, tipo sándwich o competitivo. (Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biosanitaria en Andalucía Oriental- Alejandro Otero (FIBAO): Medicina Molecular, 2007).

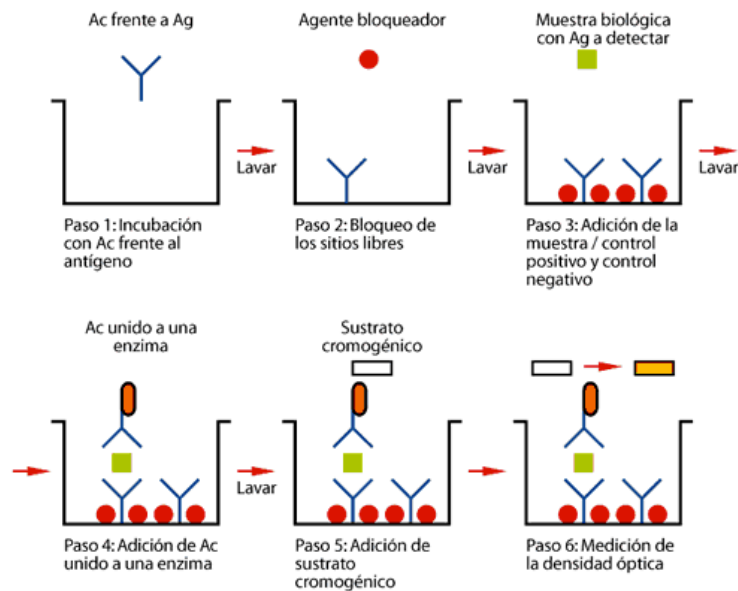


Figura 3.5.1. Técnica de ELISA.

Fuente: Bioacademia. *Ensayos Inmunoenzimáticos <ELISA>*.

En la clínica la técnica de ELISA se usa para monitorizar la concentración en plasma de los pacientes trasplantados para evitar los efectos adversos, especialmente la nefrotoxicidad, y para mantener un bajo riesgo del rechazo del órgano trasplantado. Se toma una muestra de sangre del paciente y luego se realiza una centrifugación de la misma (previamente anticoagulada con EDTA) para la obtención del plasma sanguíneo. (AGC-Laboratorios de Medicina: Servicio de Inmunología, 2012, pp76-77).

Luego, se le agrega diluyente y micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos anti-tacrolimus. El tacrolimus presente en la muestra se une a estas micropartículas. Se realiza un lavado y se agrega el conjugado de tacrolimus marcado con acridinio y se realiza otro ciclo de lavado. Finalmente, se agregan las soluciones pre-activadoras y activadoras y la reacción de quimioluminiscencia se mide en unidades relativas de luz que tienen una relación indirectamente proporcional con la concentración de tacrolimus presente. (AGC-Laboratorios de Medicina: Servicio de Inmunología, 2012, pp76-77).



Los requisitos de este ensayo son:

- Se debe realizar la extracción antes de tomar la siguiente dosis de tacrolimus dado que la concentración se monitoriza midiendo la concentración mínima del mismo.
- La extracción se debe realizar por una vía distinta y contra lateral si el tacrolimus es administrado por vía intravenosa.
- La sangre extraída debe ser anticoagulada con EDTA.

(AGC-Laboratorios de Medicina: Servicio de Inmunología, 2012, pp76-77).

Una vez obtenidos los resultados se debe ajustar la dosis de acuerdo a su concentración plasmática para evitar los efectos adversos y la posibilidad de un rechazo del órgano trasplantado. (AGC-Laboratorios de Medicina: Servicio de Inmunología, 2012, pp76-77).

### 3.6. Seguridad del Medicamento.

La seguridad de los medicamentos es un elemento fundamental para el bienestar de la salud de los pacientes. La seguridad de los medicamentos se encuentra enmarcada en la farmacovigilancia que es la “ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, la comprensión de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos” (Organización Mundial de la Salud, 2012, pp 12) que tiene como objetivo “el uso racional y seguro de los medicamentos, la evaluación y la comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados y la formación y suministro de información a los consumidores acerca de los medicamentos”. (Organización Mundial de la Salud, 2012, pp 12).

Un acontecimiento o experiencia adversa es aquella que se presenta durante el tratamiento con un fármaco pero que no necesariamente está relacionado causalmente con ese fármaco. Mientras que las reacciones adversas a un medicamento (RAM) ocurren cuando un paciente tiene una respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que ocurre cuando este se administra en una dosis normalmente usada en humanos. (Organización Mundial de la Salud, 2003).

Las RAM tienen distintas consecuencias según el tipo de daño que producen. Pueden ser:

- Graves: mortales o potencialmente mortales.
- Moderadas: requieren la administración de un antídoto, un tratamiento médico o la hospitalización.

- Leves: síntomas que únicamente requieren la interrupción del tratamiento farmacológico.
- Incidentales: síntomas leves que permiten que el paciente elija si continuar o no el tratamiento farmacológico.  
(Organización Mundial de la Salud, 2003).

El análisis de causalidad vs. casualidad estudia la probabilidad de una relación causal entre los eventos adversos y la exposición a un medicamento. La OMS define dentro de la farmacovigilancia cinco aspectos que se deben tener en cuenta en este análisis:

1. Secuencia temporal entre la administración del fármaco y el evento.
2. Conocimiento de la naturaleza y de la frecuencia de las reacciones adversas del fármaco.
3. Plausibilidad médica o farmacológica: signos y síntomas, pruebas de laboratorio, hallazgos patológicos y mecanismos de acción.
4. Transcurso del evento adverso después de su suspensión y re-exposición.
5. Probabilidad o la exclusión de otras causas.

(Organización Mundial de la Salud, 2012, pp 17-18).

Para analizar la causalidad se usan algoritmos o escalas que permiten determinar la causalidad o casualidad, información sobre los eventos adversos, la calidad de la información y la pertinencia. (Boletín de Farmacovigilancia, 2006).

El algoritmo de Naranjo consiste en una serie de preguntas que según la respuesta obtenida tienen distintos puntajes. Una vez realizada la serie de preguntas se suma el puntaje total y ese se clasifica según su puntaje en distintos tipos de causalidad:

- Segura/ Definida: Cuando un evento adverso clínico se produce con una relación temporal con respecto a la administración del fármaco y no puede ser explicado por una enfermedad concurrente o por la administración de otros fármacos. Se debe comprobar que hay una respuesta clínica esperada a la interrupción del fármaco y también demostrar si reaparece en la re-exposición.
- Probable: Cuando un acontecimiento clínico tiene una relación temporal razonable con la administración de un medicamento y es improbable que se deba a la enfermedad concurrente del paciente o a la administración de otros fármacos.
- Posible: Cuando la experiencia adversa clínica tiene una relación temporal razonable con la administración del fármaco pero también podría ser explicada por una enfermedad concurrente o por la administración de otros fármacos.

- Improbable/ Dudosa: Cuando el evento adverso no tiene relación temporal con la administración del fármaco.

(Organización Mundial de la Salud, 2003).

El algoritmo de Naranjo consiste en las siguientes preguntas con sus puntajes respectivos y luego según el puntaje se clasifica la causalidad.

### Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM

Pregunta	Si	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
Puntuación total			

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes:

La RAM es: segura: > 9; probable: 5–8; posible: 1–4; improbable: 0.

Figura 3.6.1. Algoritmo de Naranjo.

Fuente: *Comités de farmacoterapia: Guía práctica*. Holloway, Kathleen., Green, Terry., 2004. Francia: Organización Mundial de la salud, pp77.

### 3.7. Sistema-Órgano Afectado.

Esta clasificación es fundamental para cualquier estudio cuantitativo y es esencial desde el punto de vista de una metodología estadística. (OMS, 1965).

Esta clasificación se utiliza para clasificar las reacciones adversas según el órgano o sistema afectado. La clasificación es la siguiente:

- Trastornos del sistema nervioso central y periférico
- Trastornos del sistema gastrointestinal
- Trastornos psiquiátricos
- Trastornos generales de todo el organismo
- Trastornos del metabolismo y nutrición
- Trastornos de la piel y anexos
- Trastornos del sistema musculoesquelético
- Trastornos renales y urinarios
- Trastornos de la visión
- Trastornos del sistema hepático y biliar
- Trastornos cardiovasculares
- Trastornos del sistema respiratorio
- Trastornos endocrinos
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático
- Otros

(Ministerio de Salud Perú: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2013, pp 6.)

### 3.8. Algoritmo de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes.

Este algoritmo consiste en una serie de preguntas para poder determinar si una interacción medicamentosa es clínicamente relevante o no. Las preguntas se responden siempre con un SI o un NO, y según la respuesta se va siguiendo el camino de flechas. Una vez llegado al final del algoritmo se determina si la reacción es clínicamente relevante de grado 1 (no utilizar combinación), grado 2 (utilizar, ajustar pauta y seguimiento más cercano), de grado 3 (utilizar y seguimiento) o si directamente es una interacción con escasa relevancia farmacocinética.

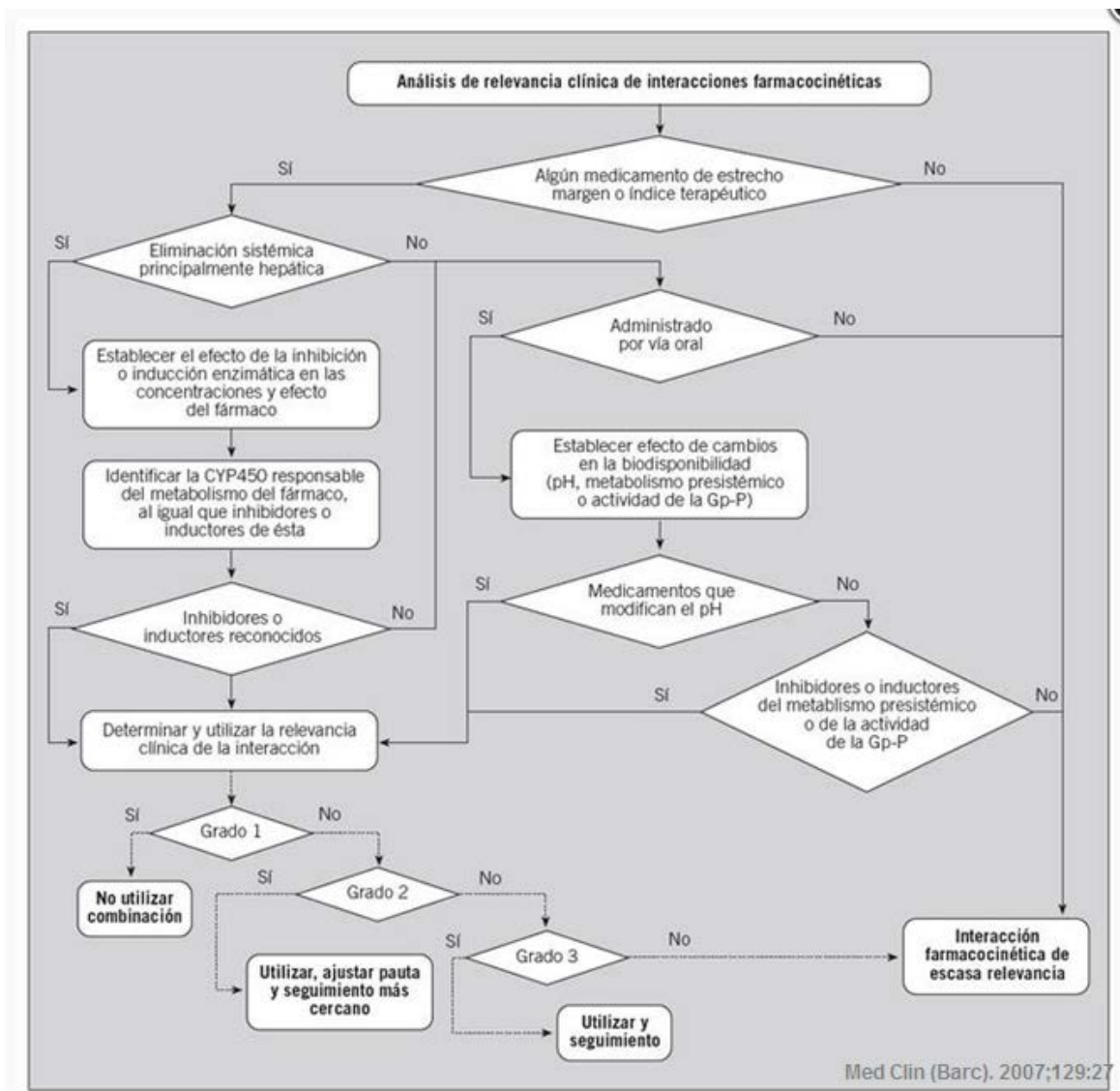


Figura 3.8.1. Algoritmo de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes.

Fuente: Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. Amariles, Pedro., Giraldo, Newar Andrés., Faus, Maria José. (2007). *Medicina Clínica (Barcelona)*, volumen 129, número 1.

### 3.9. Preventabilidad de las reacciones adversas relacionadas a medicamentos.

Las reacciones adversas relacionadas a medicamentos son unas de las categorías más importantes de las enfermedades iatrogénicas en términos de morbi y mortalidad de los pacientes. Existen muchos programas y reportes por parte de los profesionales de la salud para reportar estas reacciones adversas pero sin embargo, estos esfuerzos se pierdan en una acumulación de información. (Schumock, Glen T., Thornton, John P., 1992, pp 538).

Hay algunas RAM que no se pueden prevenir y ocurren hasta cuando se toman las medidas de máxima precaución. De todos modos, existe un gran porcentaje de RAM que pueden ser prevenidas como: reacciones alérgicas donde la alergia se conoce previamente, evitar las RAM relacionadas a problemas de dosis, las RAM secundarias a interacciones medicamentosas y las RAM asociadas a la adherencia, prescripción o administración del medicamento. (Schumock, Glen T., Thornton, John P., 1992 pp 538).

Shumock y Thornton desarrollaron un cuestionario de preguntas donde si se responde SI a una o más de las preguntas se deduce que esa RAM puede ser prevenida. El cuestionario es el siguiente:

1. ¿La droga involucrada en la RAM *NO* era considerada apropiada para la condición clínica del paciente?
2. ¿La dosis, vía de administración y frecuencia de administración *NO* eran apropiadas a la edad, peso y enfermedad del paciente?
3. ¿El monitoreo de la droga o los estudios necesarios de la droga *NO* fueron realizados?
4. ¿Había antecedentes de alergia o de reacciones adversas al medicamento?
5. ¿La concentración tóxica del medicamento fue documentada?
6. ¿Hubo baja adherencia involucrada en la reacción?

(Schumock, Glen T., Thornton, John P., 1992, pp 538).

### 3.10. Presentación del Hospital del estudio.

El hospital de este estudio es un hospital de alta complejidad que cuenta con atención médica ambulatoria y de internación. Cuenta con servicios como maternidad, nursery, obstetricia, neonatología, terapia intensiva de adultos y pediátrica, terapia intermedia de adultos y pediátrica, trasplantes de medula ósea en adultos y pediátrica, internación general, quirófano y clínica médica ambulatoria. Es un hospital universitario que cuenta con programas de desarrollo de formación médica y de enfermería a nivel de pregrado (área clínica) y de

especialidades médicas, kinesiológicas, farmacéuticas, de bioquímica clínica a nivel de posgrado etc. (Davila, 1993, pp118).

El hospital donde se realiza el estudio es un centro de derivación y de referencia nacional e internacional. Su área de trasplantes funciona desde el año 2001 y lleva más de 500 trasplantes de diversos órganos hasta la fecha.

La dotación del hospital es de 143 camas, con una media de ocupación del 99%, una media de estancias de 4,13 días y un total de egresos de hospitalización de aproximadamente 800 por mes.

## 4. Objetivos Generales y específicos.

### 4.1. Objetivos generales:

- Analizar las concentraciones plasmáticas del tacrolimus en pacientes adultos con trasplante hepático y caracterizar los efectos adversos y las interacciones medicamentosas.

### 4.2. Objetivos específicos:

- Evaluar las concentraciones en plasma del tacrolimus y caracterizar los pacientes con supra-dosajes y con infra-dosajes.
- Cuantificar las RAM totales y las RAM según sexo y edad de los pacientes.
- Analizar RAM según el sistema-órgano afectado.
- Analizar el tipo de daño de las RAM.
- Analizar las interacciones medicamentosas.
- Analizar la preventabilidad de las RAM.
- Conocer los factores asociados a las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y a las reacciones adversas presentes en los pacientes.



## 5. Hipótesis.

- Las concentraciones de tacrolimus en plasma están dentro del rango en un 70% y más del 50% de los pacientes no llegan a los niveles esperados en plasma de tacrolimus de 8.0-12.0 ng/dL.
- Se estiman 200 RAM en esta muestra de pacientes y las más frecuentes son la HTA y la IR.
- El sistema-órgano más afectado es el sistema cardiovascular y el tracto urinario y el riñón.
- Los daños más frecuentemente hallados fueron el daño leve y moderado.
- Las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes en este grupo de pacientes es del 40%.
- Un 25% de las RAM son prevenibles mientras que un 75% no.
- Las alteraciones en las concentraciones plasmáticas están asociadas a los pacientes de mayor edad y a las interacciones medicamentosas con tacrolimus y las RAM están asociadas a la administración concomitante de inhibidores e inductores del CYP3A4, a la IR ya los pacientes de mayor de edad. y las más frecuentes pueden ser prevenibles si se ajustan los niveles.

## 6. Materiales y métodos.

Diseño: estudio epidemiológico observacional retrospectivo, y longitudinal de una muestra de pacientes adultos masculinos y femeninos con antecedente de un trasplante hepático.

Ámbito y periodo del estudio: el estudio se desarrolló en un Hospital Universitario de alta complejidad en el periodo del 2013 - 2014.

Participantes: pacientes adultos que después de sus respectivos trasplantes hepáticos recibieron tratamiento con tacrolimus en monoterapia o junto a otros medicamentos inmunosupresores.

Muestra: se analizó una muestra de 32 pacientes y el muestreo se hizo mediante las fórmulas de Excel para W7. La muestra fue aleatorizada sobre el total de pacientes con trasplante de hígado e indicación de tacrolimus. Las dosis administradas vía oral en adultos fueron inicialmente desde 0.10-0.15 mg/kg/día 24hs después del trasplante. Luego del alta, el tratamiento con el tacrolimus en monoterapia o en combinación con otros inmunosupresor fue continuado con dosis variadas según la evaluación clínica del rechazo y la tolerancia de cada paciente usando siempre la misma fórmula farmacéutica de liberación inmediata.

Fuente de datos: los datos se obtuvieron a partir de las historias clínicas electrónicas (HCE) de cada paciente. Se revelaron únicamente los datos de interés con relación al trasplante hepático del paciente, el tratamiento inmunosupresor con tacrolimus en monoterapia o con otros inmunosupresores, otros medicamentos concomitantes y efectos adversos presentes. Las historias clínicas se comenzaron a leer desde la fecha que ingresó el paciente al hospital registrándose la fecha de trasplante hasta el 2013 o 2014.

### Instrumentos:

Se analizó el monitoreo de las concentraciones plasmáticas del tacrolimus a través de la técnica ELISA y se estudió si existía un re-ajuste de la dosis si el paciente se encontraba infra dosificado o supra dosificado para evitar el rechazo del injerto o el aumento de la frecuencia de las reacciones adversas.

Una vez clasificadas las RAM relacionadas al tacrolimus de las historias clínicas electrónicas estas fueron clasificadas según el algoritmo de Naranjo para realizar en análisis de causalidad vs. casualidad. Se respondieron las preguntas del algoritmo para cada RAM y se le asignó un puntaje de causalidad a cada una. La causalidad se clasificó entre definida (9 o más puntos), probable (5-8puntos), posible (1-4puntos) y dudosa (0 menos puntos).

Se utilizó la clasificación del sistema-órgano afectado para clasificar las RAM encontradas en este estudio.

La clasificación de la OMS de la seguridad de los medicamentos del 2003 fue utilizada para clasificar los daños de las RAM encontradas en este estudio según si resultaron en daños graves, moderados, leves o incidentales.

Para determinar el tipo de interacciones se utilizó el programa Inter Drugs de Medicamentos Rothlin disponible en <http://www.medicamentosrothlin.com.ar/> del 2013. Del menú se seleccionan los medicamentos para determinar si hay una interacción entre los medicamentos seleccionados y en el caso de que haya una se da una explicación de la misma.

Para el análisis de la clasificación de las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes se utilizó el algoritmo propuesto para establecer y valorar la relevancia clínica de las interacciones farmacocinéticas. Consiste en una serie de preguntas para evaluar la relevancia de la interacción medicamentosa. Los resultados de las interacciones clínicamente relevantes pueden ser de grado 1 (no utilizar combinación), de grado 2 (utilizar, ajustar pauta y seguimiento más cercano), de grado 3 (utilizar y seguimiento) o si directamente es una interacción con escasa relevancia farmacocinética.

Se analizó la preventabilidad de las RAM estudiadas en este estudio con el cuestionario de Schumock y Thornton (1992).

#### Recolección de datos:

Los datos fueron recolectados en una planilla de Excel, Windows 7. El software que se usó para el análisis estadístico fue el Software SPSS ® 19, ILLINOIS (USA). Se estudiaron variables de laboratorio como la creatinina, TGP, TGO y también la edad, sexo, efectos adversos, concentraciones plasmáticas del tacrolimus e interacciones con medicamentos concomitantes.

Entrenamiento del recolector de datos: los datos fueron recogidos por la autora de este trabajo, previamente entrenada en Farmacovigilancia intensiva por su tutora, algoritmo de Naranjo, revisión de historias clínicas por la unidad de Farmacovigilancia del hospital del estudio. Posteriormente se hizo un doble chequeo de una muestra de 5 pacientes con tacrolimus encontrándose un kappa ponderado de: 0.73 (IC 95%).

#### Definiciones:

Los 32 pacientes del estudio fueron clasificados según su género masculino o femenino. En el estudio hubo un 68.8% de pacientes masculinos y un 31.2% de pacientes femeninos.

Se registraron las dosis administradas por los pacientes desde las historias clínicas electrónicas. Se calculó la frecuencia y el porcentaje de prescripción de cada dosis administrada por los pacientes.

Seguimiento de las historias clínicas y búsqueda de datos sobre el tacrolimus: dependiendo del esquema de control establecido por los médicos, cada paciente se realiza un control del tratamiento, en el periodo cercano al alta el control es semanal y luego mensual. En estos controles se registra el dosaje del valor de tacrolimus en plasma para monitorizar sus valores y determinar si es necesario ajustar la dosis, los medicamentos administrados paralelamente al tratamiento con tacrolimus y las reacciones adversas que manifiesten los pacientes.

Los valores en plasma fueron clasificados según el género de los pacientes. Luego, estos valores se clasificaron en tres categorías según el rango normal de 8.0-12.0 ng/dL establecido en la ficha técnica. Los valores entre 8.0-12.0ng/dL se clasificaron como normales, por encima de 12.0ng/dL se clasificaron como altos y los menores a 8.0ng/dL se clasificaron como bajos. Se calculó el valor promedio y el rango de los valores encontrados en pacientes masculinos y femeninos.

Se registraron 220 RAM relacionadas al tacrolimus.

Se dividieron las RAM según el género de los 32 pacientes para ver su frecuencia en cada uno de los géneros y luego se determinó la frecuencia total de las reacciones adversas relacionadas al tacrolimus de todos los pacientes.

Los pacientes del estudio también fueron clasificados en cuatro rangos de edades. En el rango de 20-35 años hubo 7 pacientes (21.9%), en el rango 36-55 años hubo 10 pacientes (31.2%), en el rango 56-65 años hubo 11 pacientes (34.4%) y en el rango de mayores a 65 años hubo 4 pacientes (12.5%).

Las interacciones medicamentosas se determinaron con el programa Inter Drugs de Rothlin. Se encontraron seleccionando el tacrolimus y los medicamentos administrados al mismo tiempo de cada paciente según descrito en las historias clínicas electrónicas. Si existía una interacción el programa daba una explicación de la misma.

Luego, para ver su relevancia clínica se utilizó el algoritmo de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes.

Una vez registradas las reacciones adversas relacionadas al tacrolimus de las historias clínicas electrónicas, estas fueron clasificadas según el cuestionario de Schumock y Thornton para ver si éstas podrían haber sido prevenidas o no.

## 7. Resultados Obtenidos.

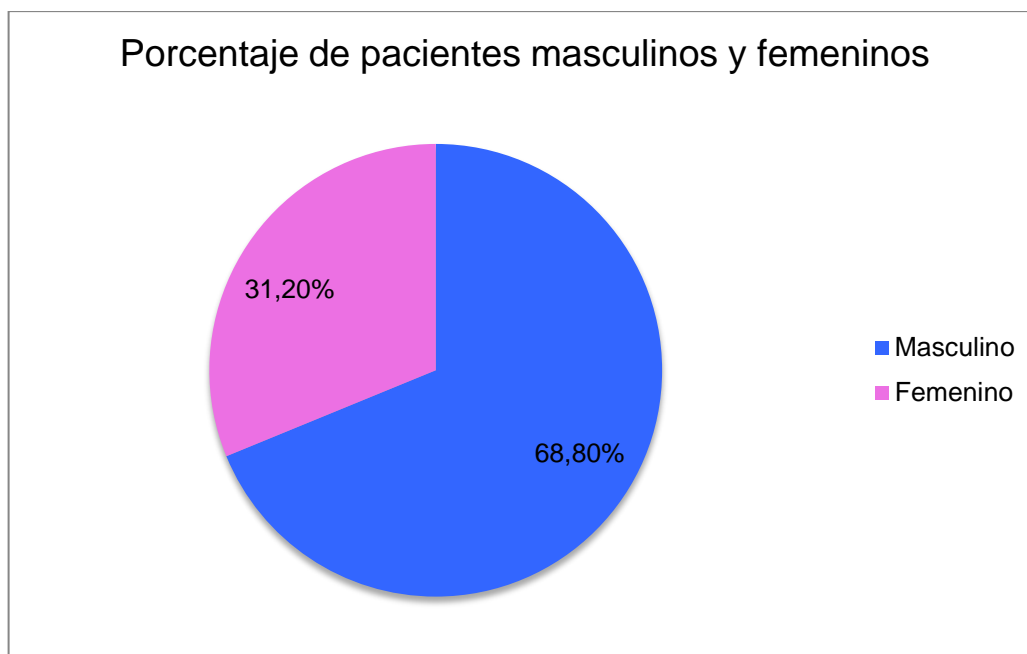
### 7.1. Resultados del número de pacientes según su género.

El estudio incluyó 32 pacientes de los cuales 22 fueron de sexo masculino y 10 de sexo femenino. El porcentaje de hombres fue del 68.8% mientras que el de mujeres fue de 31.20%.

Tabla 7.1.1. Número de pacientes clasificados según su género.

Sexo	Total	Porcentaje
Hombres	22	68.80%
Mujeres	10	31.20%
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100%</b>

Gráfico 7.1.1. Porcentaje de pacientes masculinos y femeninos del estudio.



## 7.2. Dosis de tacrolimus administradas.

Tabla 7.2.1. Frecuencia y porcentaje de las dosis de tacrolimus (mg) administradas por los pacientes cada 12 hs.

Dosis (mg) c/12hs	Frecuencia	Porcentaje
0.5	12	5.7%
1	8	3.8%
1.5	3	1.4%
2	52	24.8%
2.5	27	12.9%
3	40	19.0%
3.5	2	1.0%
4	30	14.3%
4.5	2	1.0%
5	15	7.1%
6	1	0.5%
7	8	3.8%
8	10	4.7%
<b>Total de dosis</b>	<b>210</b>	<b>100%</b>

Tabla 7.2.2. Promedio y rango de las dosis de tacrolimus (mg) administradas por los pacientes cada 12hs.

Dosis de c/12hs	Promedio	Rango
210 dosis	3.2 mg	0.5-8mg

Gráfico 7.2.1. Frecuencia de las dosis de tacrolimus administradas por los pacientes cada 12hs.

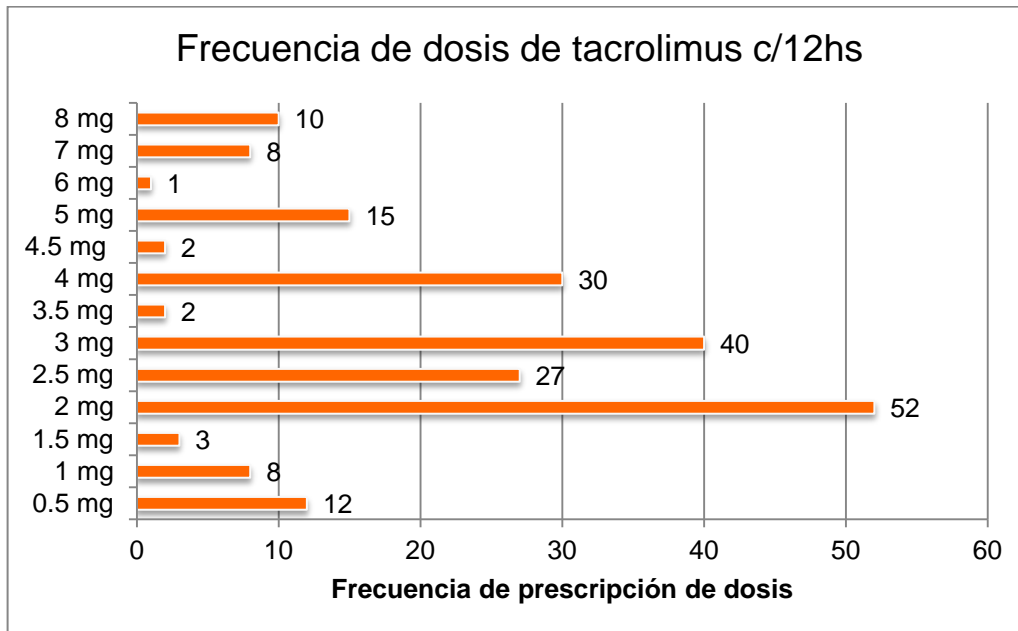
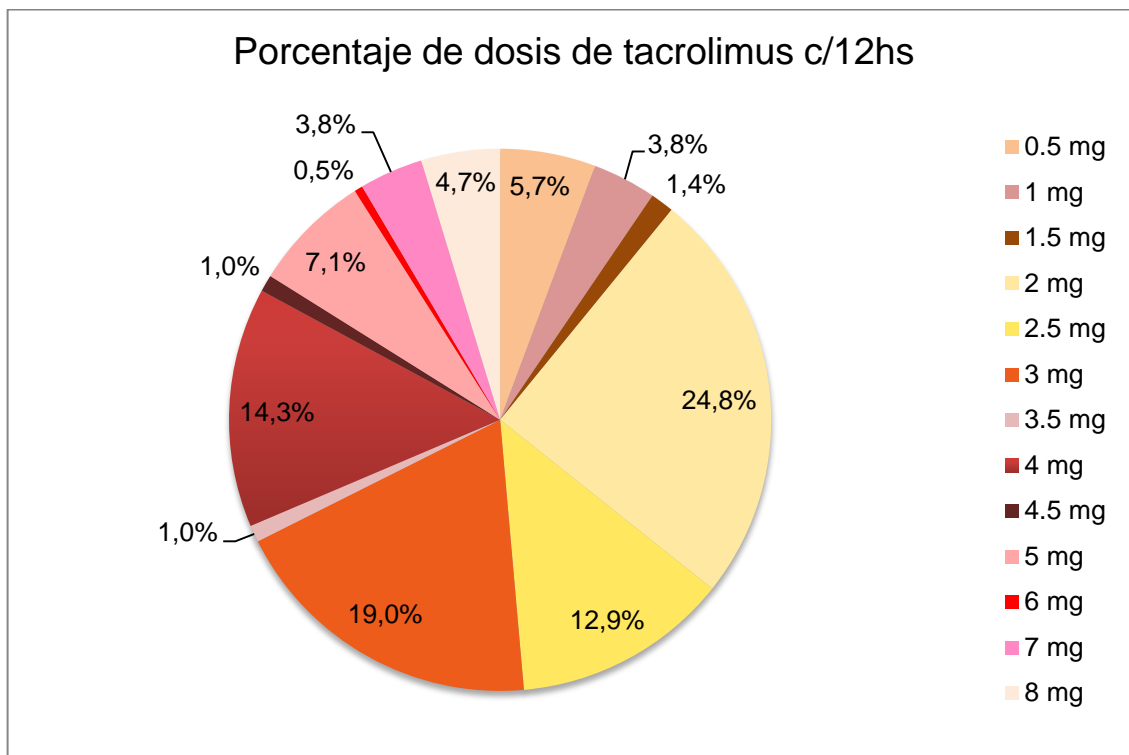


Gráfico 7.2.1. Porcentaje de las dosis de tacrolimus administradas por los pacientes cada 12hs.



Se determinó que las dosis de mayor prescripción fueron 2mg (24.8%), 3mg (19%), 4mg (14.3%) y 2.5mg (12.9%).

### 7.3. Resultados del número de visitas para controles en el hospital de los pacientes según su género.

Tabla 7.3.1. Días de control del paciente en el hospital según el género del paciente.

Sexo	Promedio del numero de controles del tratamientos	Rango del numero de controles del tratamiento
Masculino	6	1-20
Femenino	7	2-18

El promedio de controles en pacientes masculinos fue de 6 controles en un rango de 1-20 visitas por paciente. Por el otro lado, el promedio de pacientes femeninos fue de 7 controles un rango de 2-18 visitas.

### 7.4. Resultados de los valores del tacrolimus en plasma según el género de los pacientes estudiados.

Tabla 7.4.1. Valor promedio y rango de tacrolimus obtenidos en plasma clasificados según el género de los pacientes.

Sexo	Promedio	Rango
Masculino	7.6	2.2-18.8
Femenino	9.3	2.6-26.1

El valor promedio y el rango de los valores del tacrolimus en plasma se calculó a partir de la cantidad de veces que los pacientes se realizaron el dosaje clasificado según su género. El promedio en los hombres fue de 7.6ng/dL y su rango fue de 2.2-18.8ng/dL. En las mujeres el promedio resultó ser más alto, 9.3 ng/dL con un rango un poco más amplio, 2.6-26.1 ng/dL.



Tabla 7.4.2. Frecuencia y porcentaje de los niveles del tacrolimus en plasma en hombres.

Nivel del tacrolimus	Frecuencia total de los niveles	Porcentaje
Bajo	75	54.8%
Normal	53	38.7%
Alto	9	6.5%
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>100%</b>

Gráfico 7.4.1. Frecuencia de los niveles de los valores de tacrolimus en plasma en hombres.

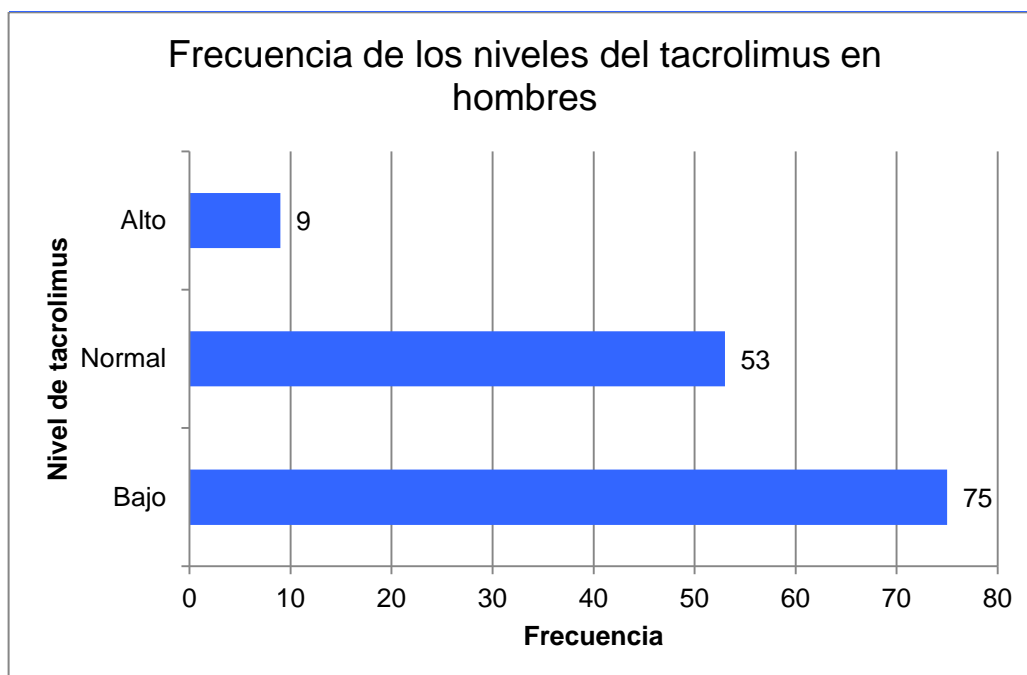
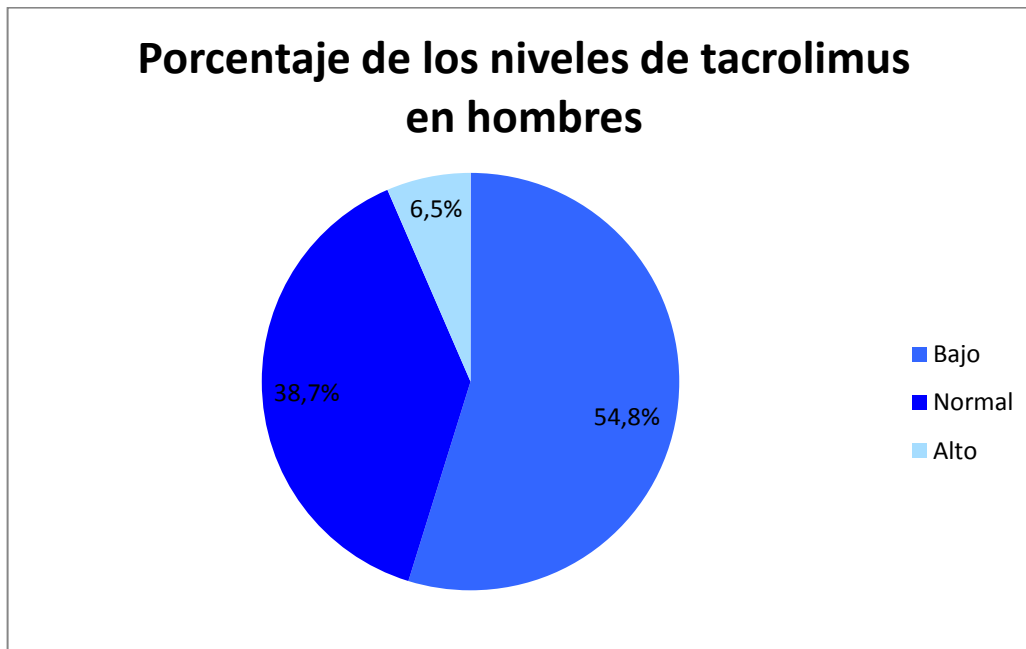


Gráfico 7.4.2. Porcentaje de los niveles de los valores de tacrolimus en plasma en hombres.



Se calculó la frecuencia y el porcentaje de cada categoría en los pacientes masculinos. Los valores bajos tuvieron una frecuencia de 75 veces con un porcentaje del 54.8%. Los valores normales tuvieron una frecuencia de 53 veces con un porcentaje de 38.7%. Finalmente, la frecuencia de los valores altos fue de 9 veces con un porcentaje de 6.5%.

Tabla 7.4.3. Frecuencia y porcentaje de los niveles de los valores de tacrolimus en plasma en mujeres.

Nivel del tacrolimus	Frecuencia total de los niveles	Porcentaje
Bajo	28	39.5%
Normal	29	40.8%
Alto	14	19.7%
<b>Total</b>	<b>71</b>	<b>100%</b>

Gráfico 7.4.3. Frecuencia de los niveles de los valores de tacrolimus en plasma en mujeres.

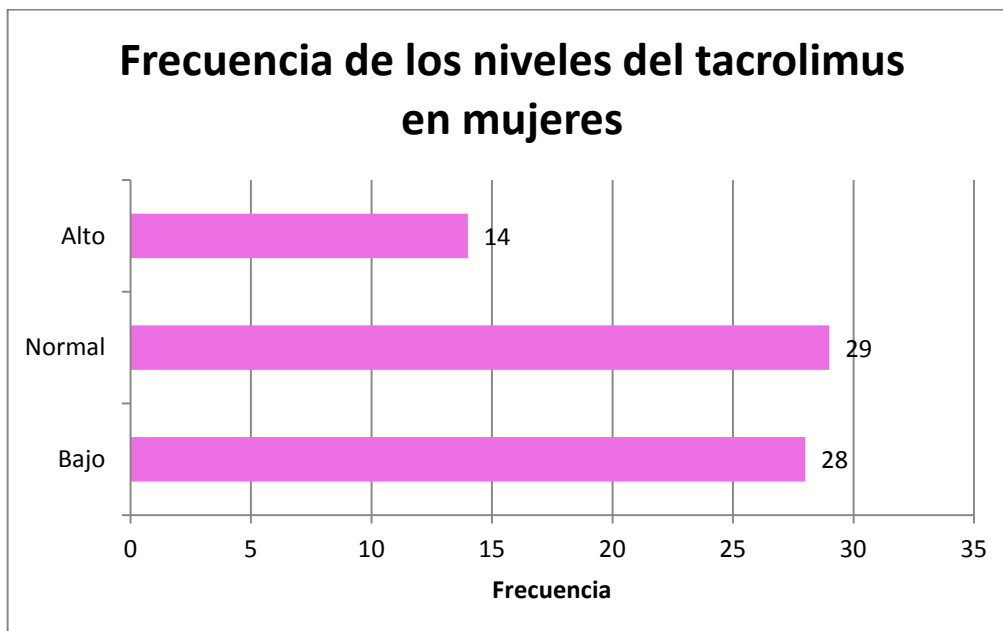
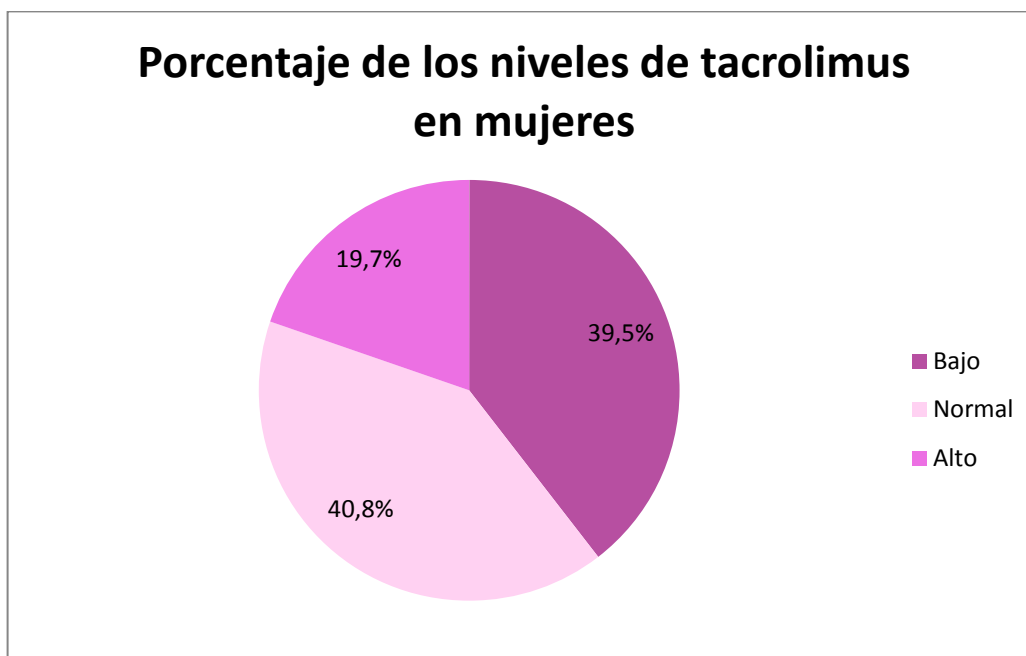


Gráfico 7.4.4. Porcentaje de los niveles de los valores de tacrolimus en plasma en mujeres.



Se calculó la frecuencia y el porcentaje de cada categoría en los pacientes femeninos. Los valores bajos tuvieron una frecuencia de 28 veces con un porcentaje del 39.5%. Los valores

normales tuvieron una frecuencia de 29 veces con un porcentaje de 40.8%. Finalmente, la frecuencia de los valores altos fue de 14 veces con un porcentaje de 19.7%.

## 7.5. Resultados de las RAM en los pacientes estudiados.

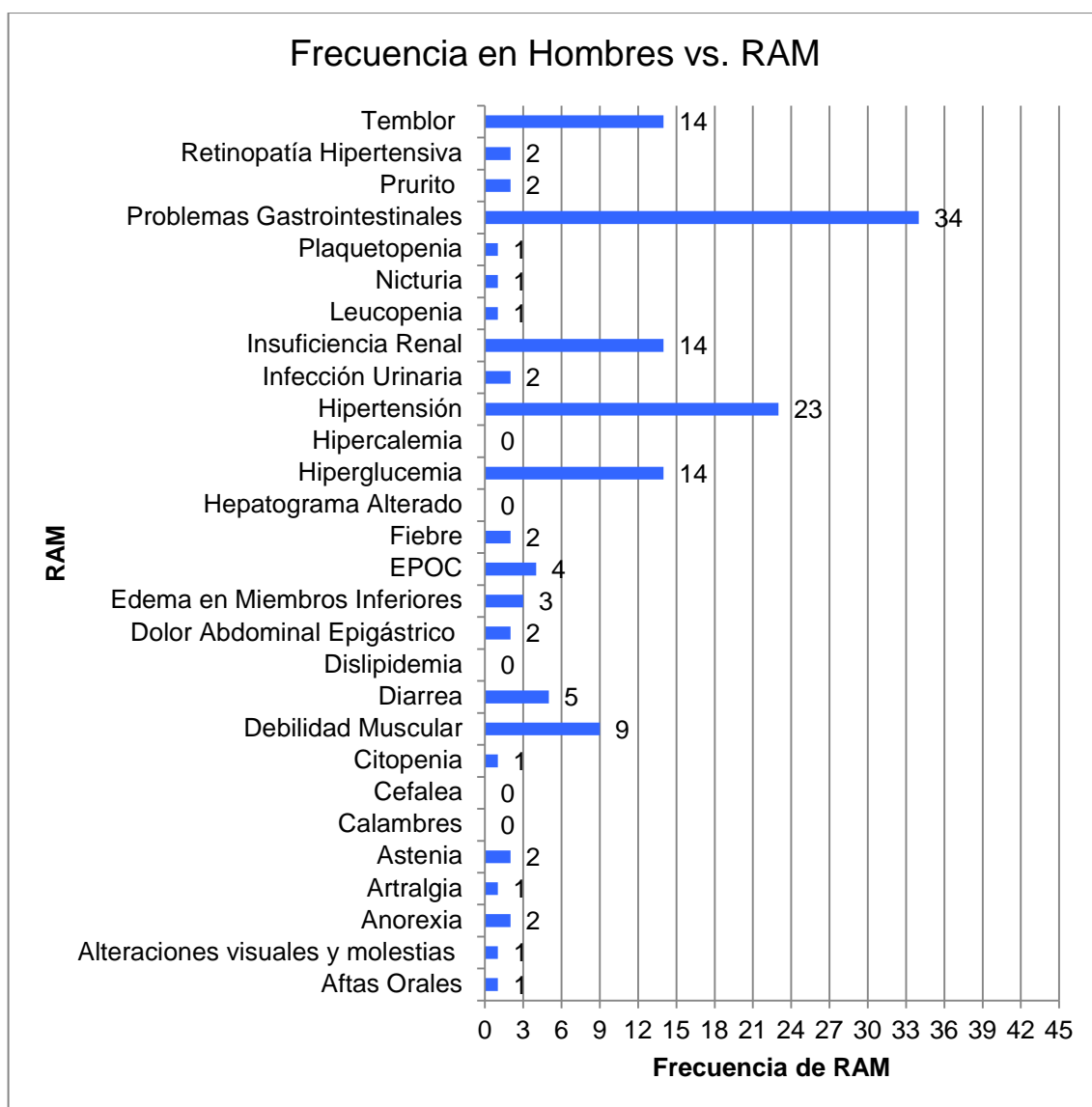
### 7.5.1. Resultados de las RAM según el género de los pacientes.

Tabla 7.5.1.1. Frecuencia de reacciones adversas del tacrolimus según el género de los pacientes y de su totalidad.

Reacción Adversa	Frecuencia en Hombres	Frecuencia en Mujeres	Frecuencia Total
Aftas Orales	1	0	1
Alteraciones visuales y molestias	1	0	1
Anorexia	2	0	2
Artralgia	1	0	1
Astenia	2	0	2
Calambres	0	4	4
Cefalea	0	5	5
Citopenia	1	0	1
Debilidad Muscular	9	0	9
Diarrea	5	1	6
Dislipidemia	0	4	4
Dolor Abdominal Epigástrico	2	1	3
Edema en Miembros Inferiores	3	0	3
EPOC	4	0	4
Fiebre	2	0	2
Hepatograma Alterado	0	8	8
Hiperglucemia	14	0	14
Hipercalemia	0	4	4
Hipertensión	23	13	36
Infección Urinaria	2	0	2
Insuficiencia Renal	14	8	22
Leucopenia	1	0	1

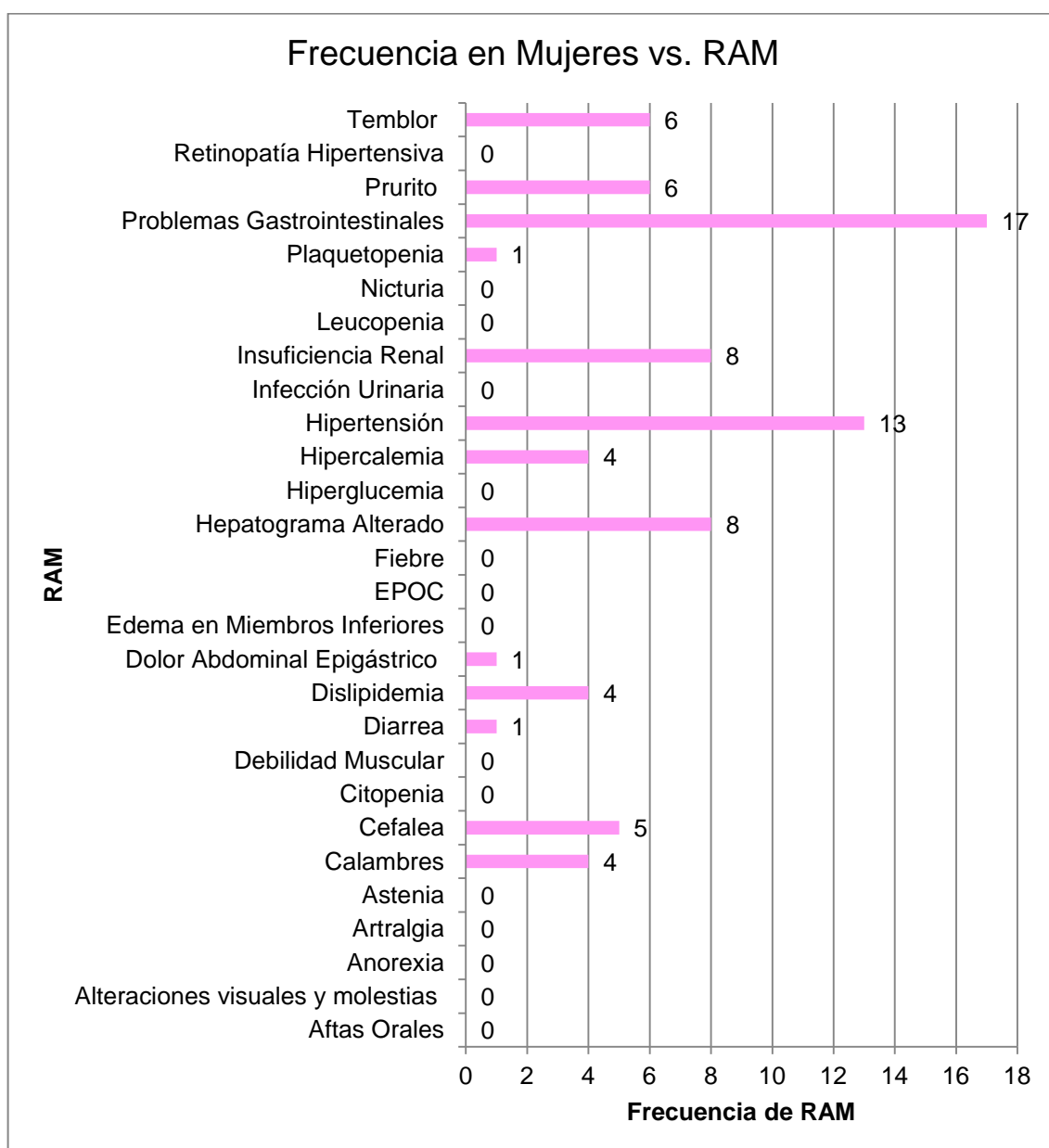
Nicturia	1	0	1
Plaquetopenia	1	1	2
Problemas Gastrointestinales	34	17	51
Prurito	2	6	8
Retinopatía Hipertensiva	2	0	2
Temblor	14	6	21
<b>Total</b>	<b>141</b>	<b>78</b>	<b>220</b>
<b>Total</b>	<b>64%</b>	<b>36%</b>	<b>100%</b>

Gráfico 7.5.1.1. Frecuencia de reacciones adversas del tacrolimus en hombres.



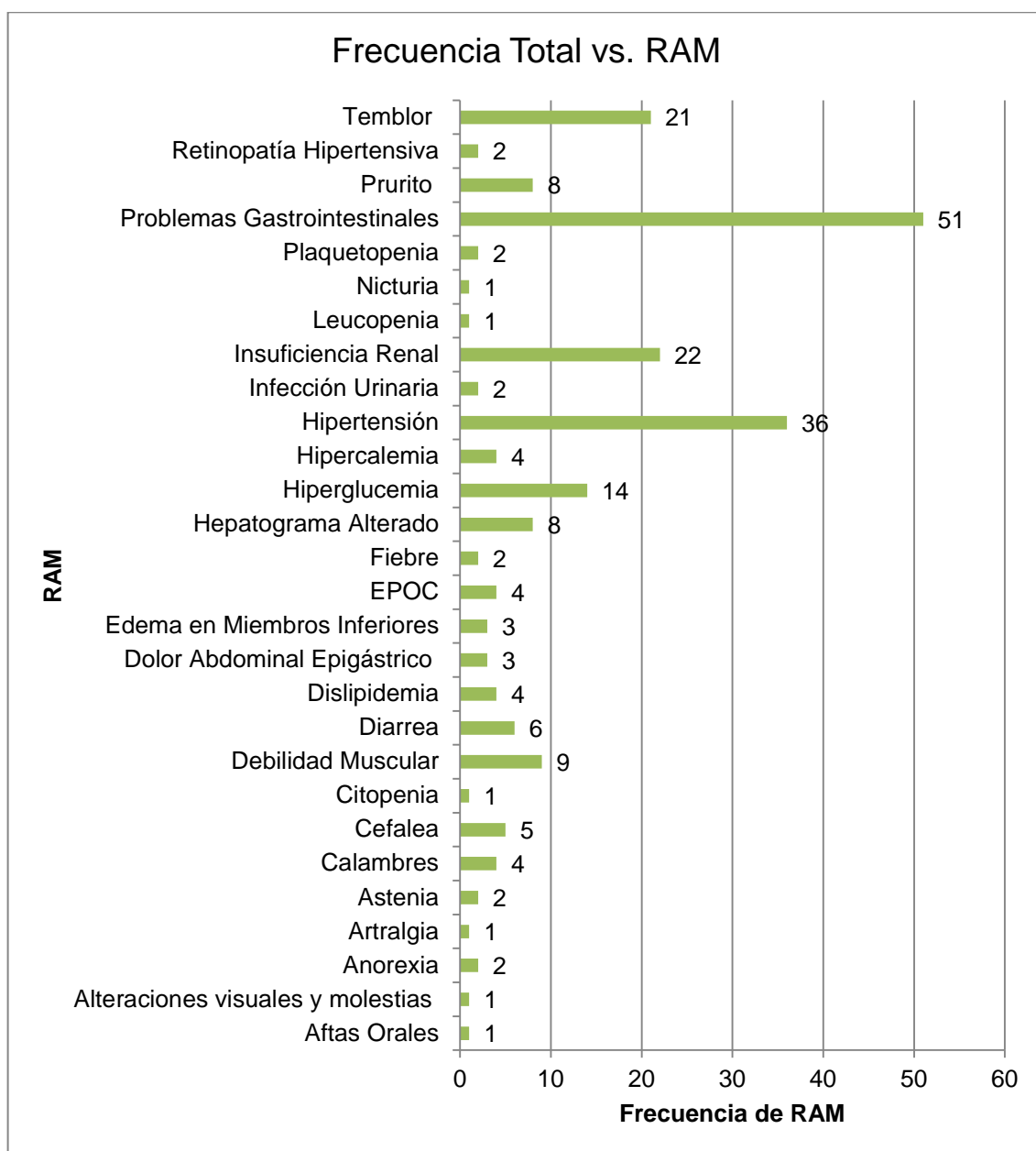
En los pacientes de sexo masculino se registraron 23 diferentes tipos de RAM, 141 RAM en total. Las RAM con mayor frecuencia fueron los problemas gastrointestinales (34), la hipertensión (23), hiperglucemia (14), temblor (14), insuficiencia renal (14) y debilidad muscular (9). Las de menor frecuencia fueron las aftas orales (1), las alteraciones visuales y molestias (1), artralgia (1), citopenia (1), leucopenia (1), nicturia (1) y plaquetopenia (1).

Gráfico 7.5.1.2. Frecuencia de reacciones adversas del tacrolimus en mujeres.



En los pacientes femeninos se registraron 13 tipos distintos de RAM, 78 RAM en total. Las de mayor frecuencia fueron los problemas gastrointestinales (17), la hipertensión (13), insuficiencia renal (8) y la alteración del hepatograma (8). Las de menor frecuencia fueron la diarrea (1), el dolor abdominal epigástrico y la plaquetopenia (1).

Gráfico 7.5.1.3. Frecuencia de reacciones adversas del tacrolimus en todos los pacientes.



Se registraron en total 28 tipos de RAM, 220 RAM en total. Las más frecuentes fueron los problemas gastrointestinales (51), la hipertensión (36), la insuficiencia renal (22), el temblor (21) y la hiperglucemia (14). Las de menor frecuencia fueron las aftas orales (1), las alteraciones visuales y molestias (1), la artralgia (1), la citopenia (1), la leucopenia (1) y la nicturia (1). La media de RAM/paciente fue: 6.9.

### 7.5.2. Resultados de las RAM según el rango de edades de los pacientes.

Tabla 7.5.2.1. Número de pacientes clasificados según sus edades.

Rangos de edades	Total de Pacientes	Porcentajes	Promedio de Edades	Rango de Edades
20-35	7	21.9%	55.5 años	20-73 años
36-55	10	31.2%		
56-65	11	34.4%		
>65	4	12.5%		
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100%</b>		

Gráfico 7.5.2.1. Número de pacientes clasificados según sus edades.

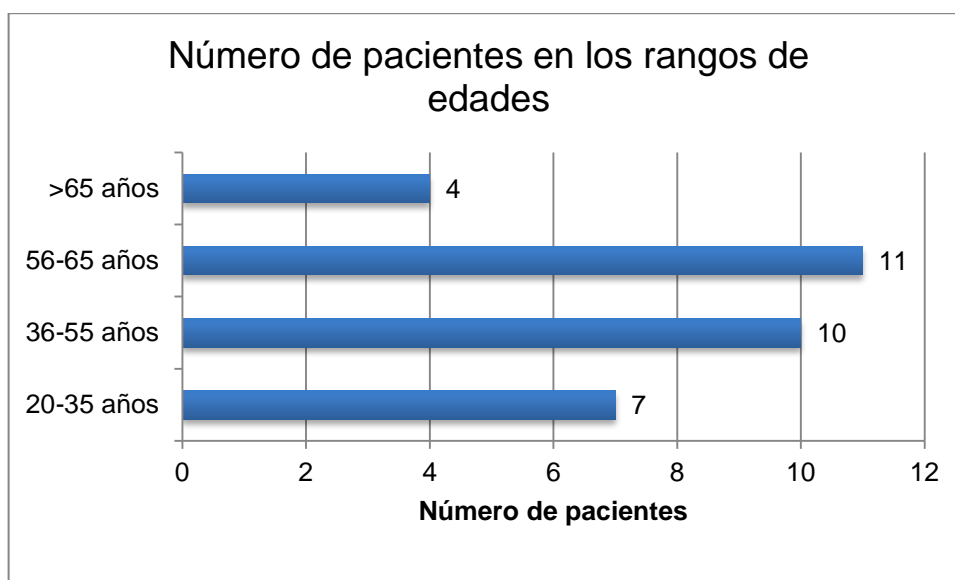




Gráfico 7.5.2.2. Porcentaje de pacientes según sus edades.

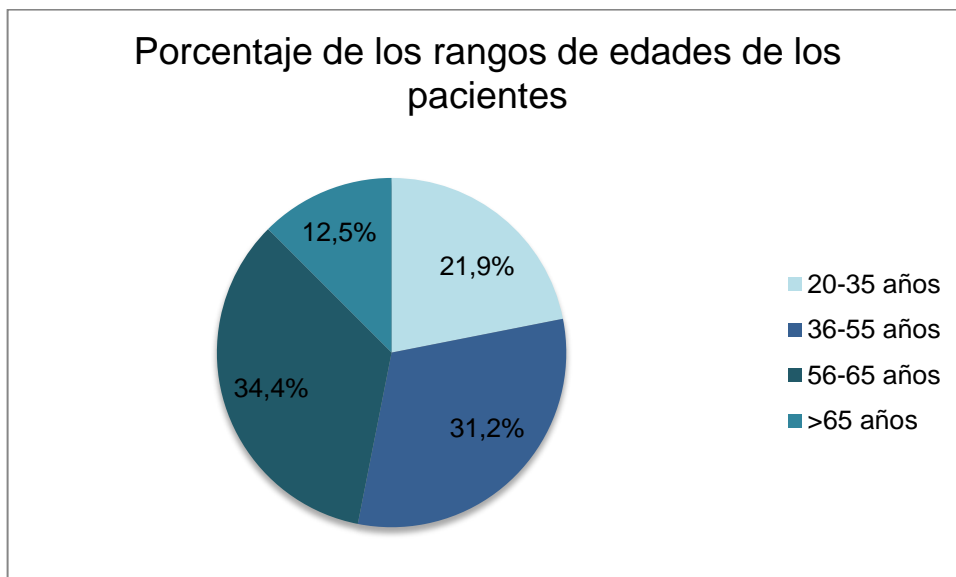
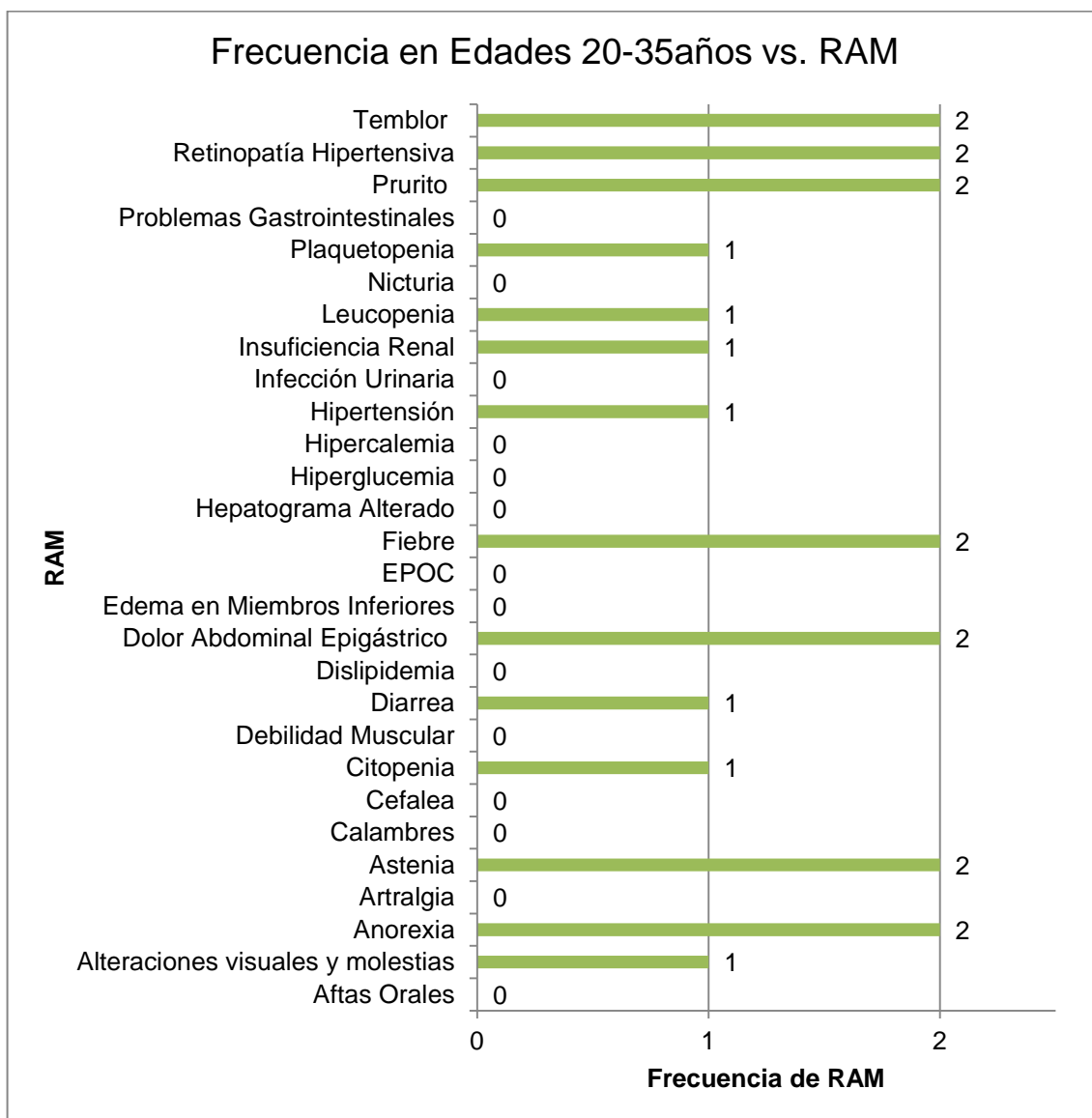


Tabla 7.5.2.2. Frecuencia de reacciones adversas del tacrolimus clasificadas según las edades de los pacientes y de su totalidad.

Reacción Adversa	20-35años	36-55años	56-65años	>65años	Todas las edades
Aftas Orales	0	1	0	0	1
Alteraciones visuales y molestias	1	0	0	0	1
Anorexia	2	0	0	0	2
Artralgia	0	1	0	0	1
Astenia	2	0	0	0	2
Calambres	0	0	0	4	4
Cefalea	0	4	1	0	5
Citopenia	1	0	0	0	1
Debilidad Muscular	0	9	0	0	9
Diarrea	1	2	3	0	6
Dislipidemia	0	0	0	4	4
Dolor Abdominal Epigástrico	2	0	1	0	3
Edema en Miembros	0	0	3	0	3

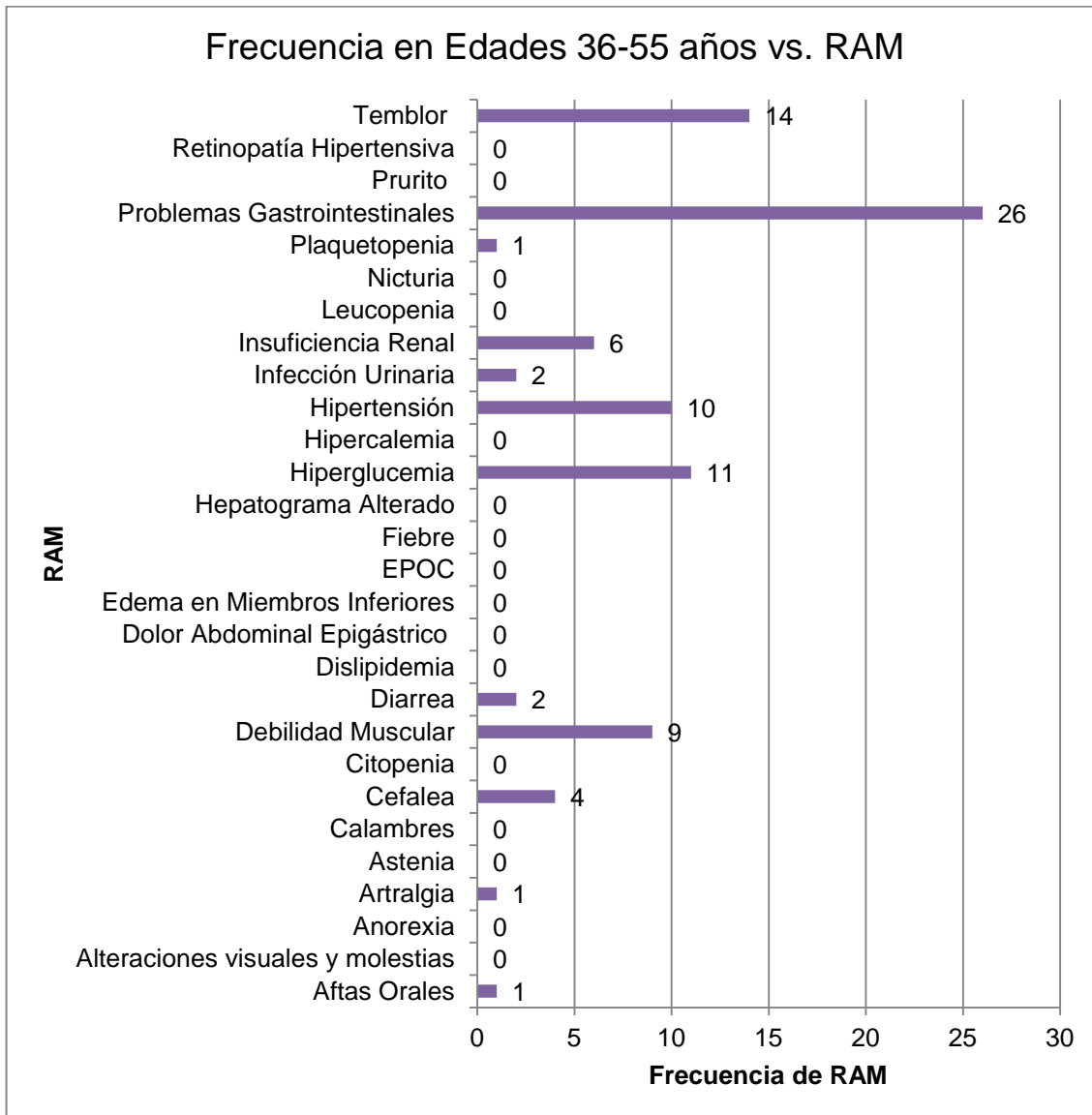
Inferiores					
EPOC	0	0	4	0	4
Fiebre	2	0	0	0	2
Hepatograma Alterado	0	0	0	8	8
Hiper glucemia	0	11	3	0	14
Hipercalemia	0	0	0	4	4
Hipertensión	1	10	23	2	36
Infección Urinaria	0	2	0	0	2
Insuficiencia Renal	1	6	15	0	22
Leucopenia	1	0	0	0	1
Nicturia	0	0	1	0	1
Plaquetopenia	1	1	0	0	2
Problemas Gastrointestinales	0	26	8	17	51
Prurito	2	0	6	0	8
Retinopatía Hipertensiva	2	0	0	0	2
Temblor	2	14	5	0	21
<b>Total frecuencia</b>	<b>21</b>	<b>87</b>	<b>73</b>	<b>39</b>	<b>220</b>
<b>Total porcentaje</b>	<b>9.5%</b>	<b>39.5%</b>	<b>33.2%</b>	<b>17.8%</b>	<b>100%</b>

Gráfico 7.5.2.3. Frecuencia de reacciones adversas del tacrolimus en pacientes de edades de 20-35 años.



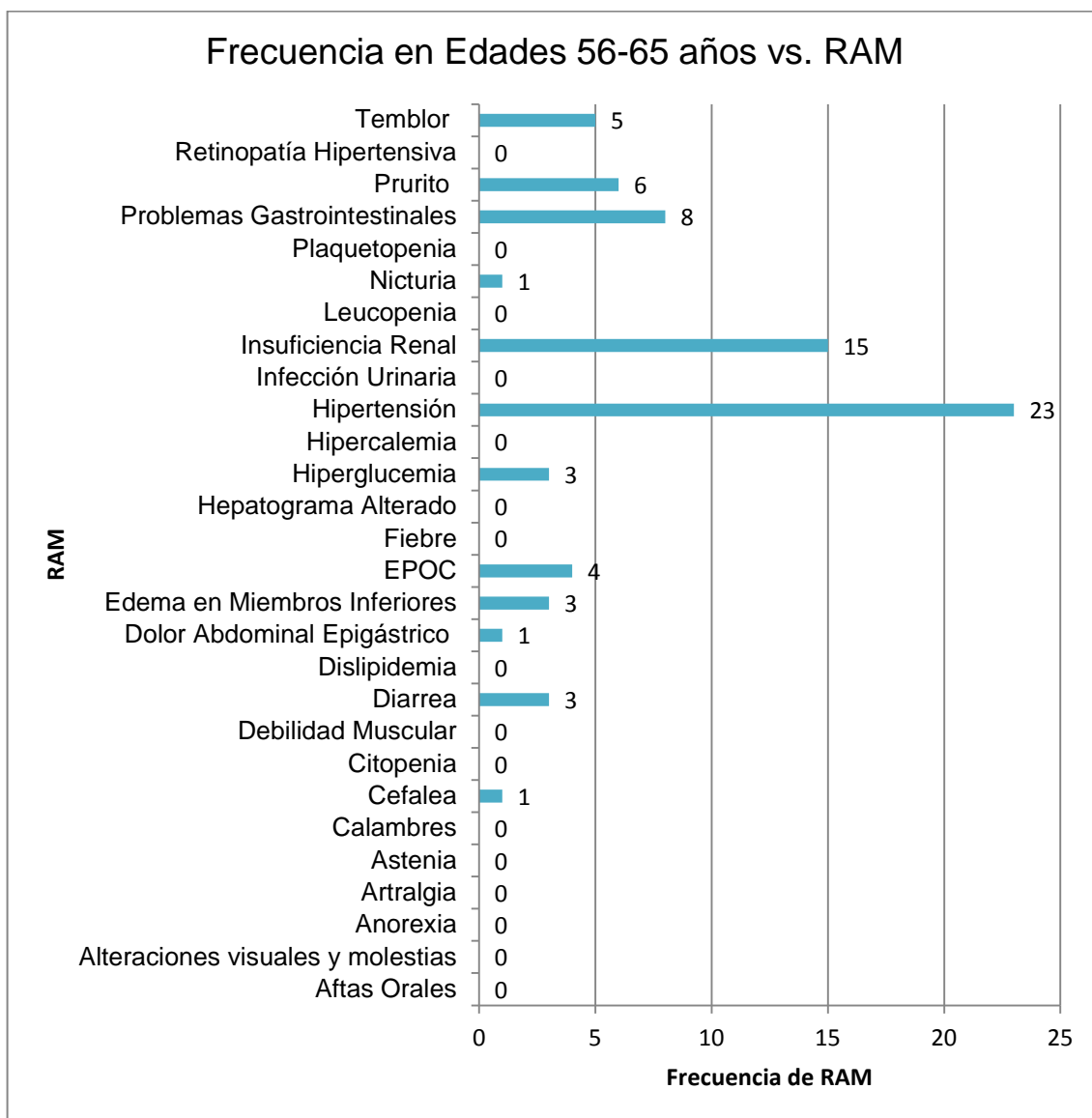
Se registraron 14 tipos distintos de RAM con una frecuencia de 21 RAM en total y un porcentaje de 9.5% en los pacientes de edades de 20-35 años. Las más frecuentes fueron anorexia (2), astenia (2), dolor abdominal epigástrico (2), fiebre (2), retinopatía hipertensiva (2), prurito (2) y temblores (2). Las menos frecuentes fueron alteraciones visuales y molestias (1), citopenia (1), diarrea (1), hipertensión (1), insuficiencia renal (1), leucopenia (1) y plaquetopenia (1).

Gráfico 7.5.2.4.Frecuencia de reacciones adversas del tacrolimus en pacientes de edades de 36-55 años.



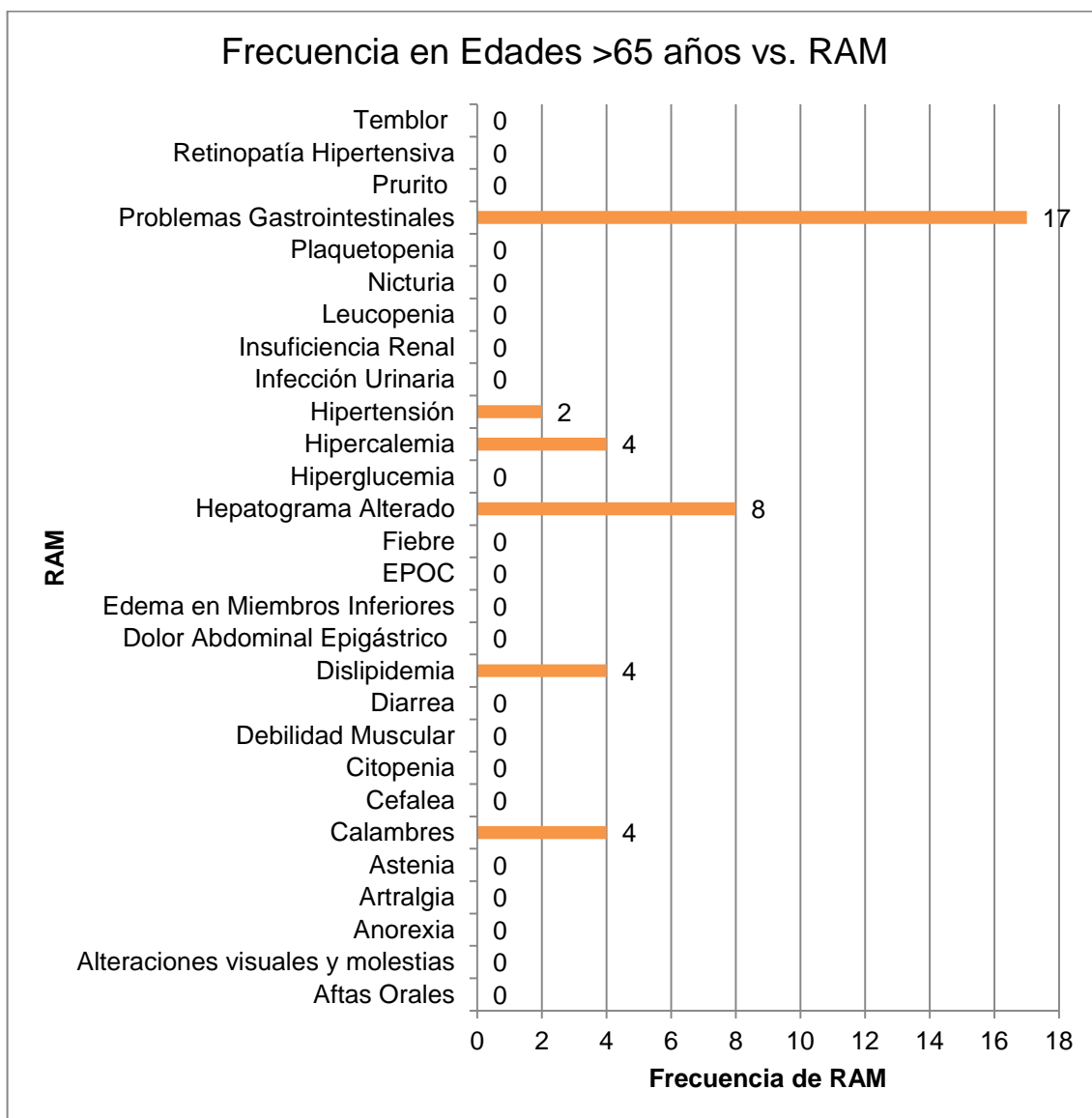
En el rango de edad de 36-55 años se detectaron 12 tipos distintos de RAM con una frecuencia de 87 RAM en total y un porcentaje de 39.5%. Las de mayor frecuencia fueron los problemas gastrointestinales (26), el temblor (14), la hiperglucemia (11), la hipertensión (10) y la debilidad muscular (9). Las de menor frecuencia fueron las aftas orales (1), la artralgia (1) y la plaquetopenia (1).

Gráfico 7.5.2.5. Frecuencia de reacciones adversas del tacrolimus en pacientes de edades de 56-65 años.



En este rango de edades de 56-65 años se registraron 12 tipos de RAM distintos con una frecuencia de 73 RAM en total y un porcentaje de 33.2%. Las de mayor frecuencia fueron la hipertensión (23), la insuficiencia renal (15) y los problemas gastrointestinales(8). Los de menor frecuencia fueron la cefalea (1), el dolor abdominal epigástrico (1) y la nicturia (1).

Gráfico 7.5.2.6. Frecuencia de reacciones adversas del tacrolimus en pacientes de edad mayor a 65 años.



En el rango de edad de mayores a 65 años se registraron 6 distintos tipos de RAM con una frecuencia de 39 RAM en total y un porcentaje de 17.8%. Las de mayor frecuencia fueron los problemas gastrointestinales (17) y el hepatograma alterado (8). La de menor frecuencia fue la hipertensión (2).

## 7.6. Resultados de las RAM según el algoritmo de naranjo.

Tabla 7.6.1. Clasificación de las reacciones adversas del tacrolimus según su causalidad del algoritmo de Naranjo.

Reacción Adversa	Clasificación Naranjo
Aftas Orales	Probable
Alteraciones visuales y molestias	Probable
Anorexia	Posible
Artralgia	Posible
Astenia	Probable
Calambres	Probable
Cefalea	Segura
Citopenia	Improbable
Debilidad Muscular	Segura
Diarrea	Posible
Dislipidemia	Probable
Dolor Abdominal Epigástrico	Posible
Edema en Miembros Inferiores	Probable
EPOC	Posible
Fiebre	Probable
Hepatograma Alterado	Probable
Hiperglucemia	Probable
Hipercalemia	Posible
Hipertensión	Probable
Infección Urinaria	Posible
Insuficiencia Renal	Segura
Leucopenia	Improbable
Nicturia	Posible
Plaquetopenia	Improbable
Problemas Gastrointestinales	Probable
Prurito	Probable
Retinopatía Hipertensiva	Probable
Temblor	Segura

Tabla 7.6.2. Tabla resumen de la frecuencia y del porcentaje de las reacciones adversas del tacrolimus según la clasificación de causalidad del algoritmo de Naranjo.

Clasificación de Naranjo	Frecuencia Total de RAM	Porcentaje
Segura	4	14.3%
Probable	13	46.4%
Posible	8	28.6%
Improbable	3	10.7%
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>100%</b>

Gráfico 7.6.1 Frecuencia de las reacciones adversas del tacrolimus según su causalidad del algoritmo de Naranjo.

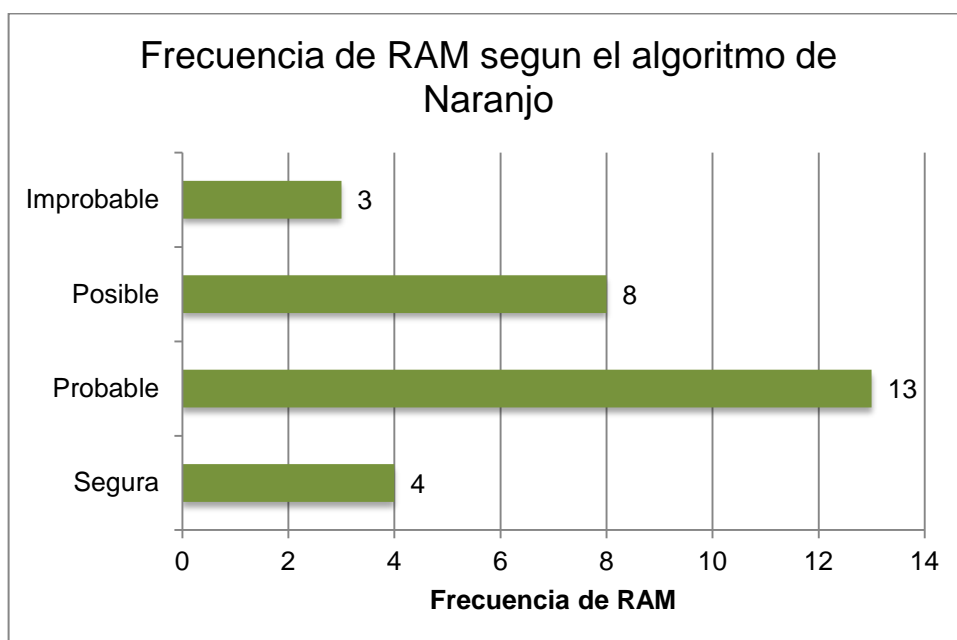
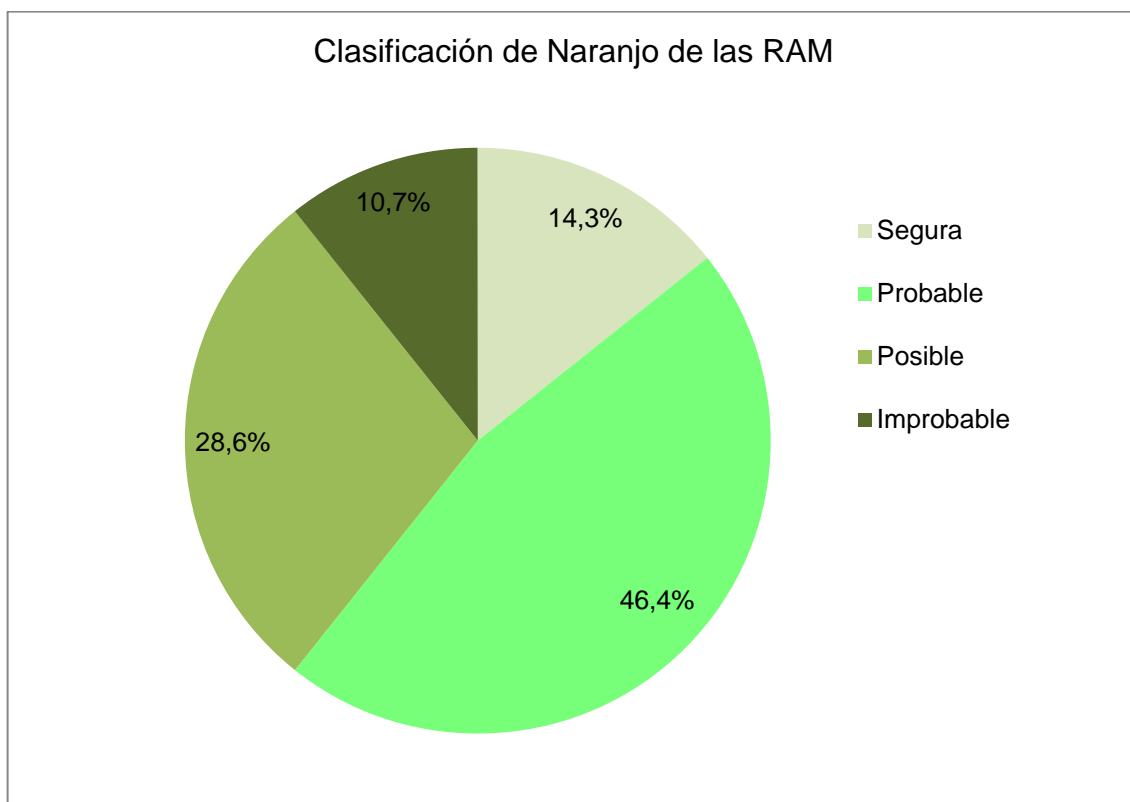




Gráfico 7.6.2. Porcentaje de las reacciones adversas del tacrolimus según su causalidad del algoritmo de Naranjo.



Se determinó que hubo 4 RAM con una causalidad segura (14.3%), 13 RAM con una causalidad probables (46.4%), 8 RAM con una causalidad posible (28.6%) y 3 RAM con una causalidad improbable (10.7%). Las RAM de causalidad probable fueron las de mayor porcentaje.

## 7.7. Resultado de las RAM según el sistema-órgano afectado.

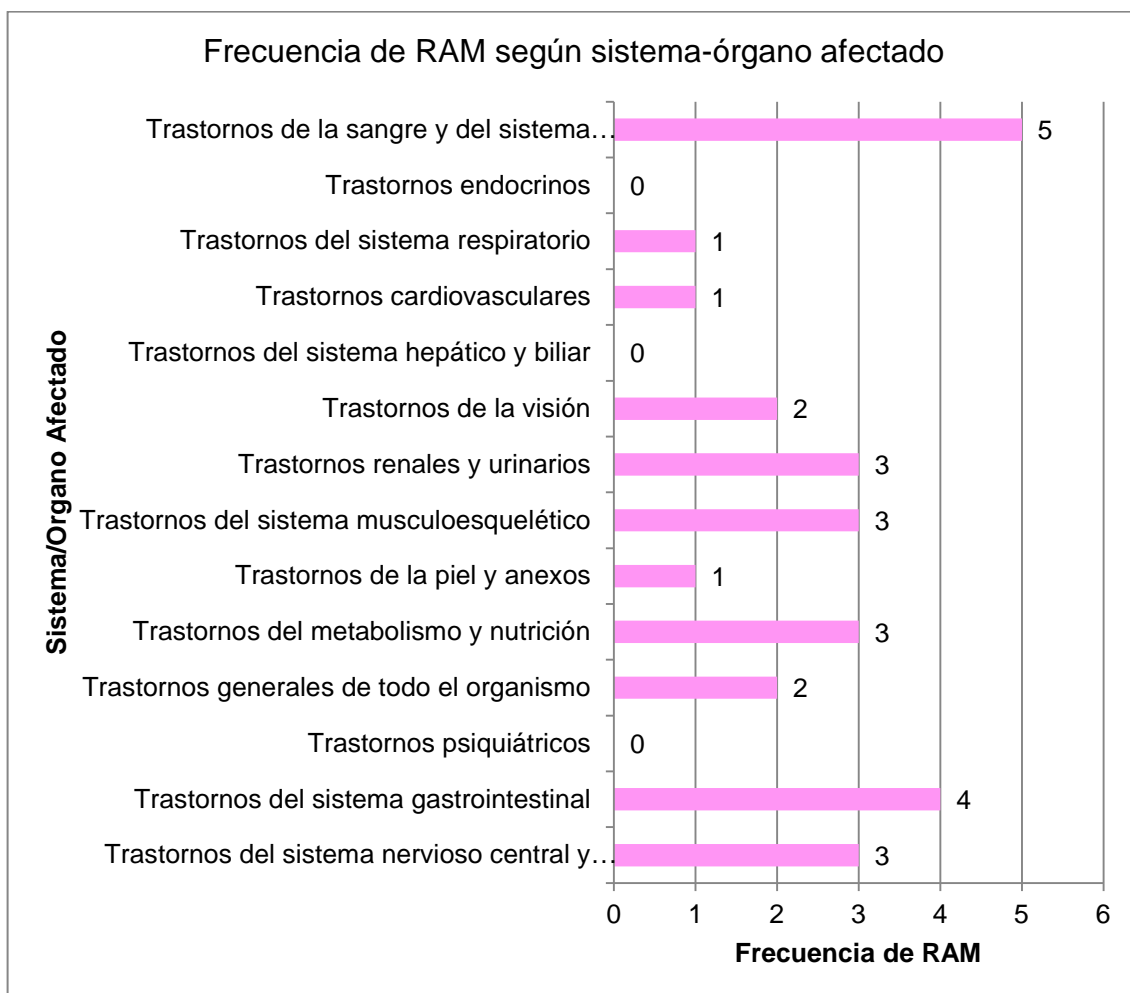
Tabla 7.7.1. Frecuencia de las reacciones adversas del tacrolimus según su clasificación de sistema-órgano afectado.

Reacción Adversa	Sistema-Órgano Afectado
Aftas Orales	Trastornos del sistema gastrointestinal
Alteraciones visuales y molestias	Trastornos de la visión
Anorexia	Trastornos del sistema nervioso central y periférico
Artralgia	Trastornos del sistema musculoesquelético
Astenia	Trastornos generales de todo el organismo
Calambres	Trastornos del sistema musculoesquelético
Cefalea	Trastornos del sistema nervioso central y periférico
Citopenia	Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Debilidad Muscular	Trastornos del sistema musculoesquelético
Diarrea	Trastornos del sistema gastrointestinal
Dislipidemia	Trastornos del metabolismo y nutrición
Dolor Abdominal Epigástrico	Trastornos del sistema gastrointestinal
Edema en Miembros Inferiores	Trastornos de la sangre y del sistema linfático
EPOC	Trastornos del sistema respiratorio
Fiebre	Trastornos generales de todo el organismo
Hepatograma Alterado	Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Hiper glucemia	Trastornos del metabolismo y nutrición
Hipercalemia	Trastornos del metabolismo y nutrición
Hipertensión	Trastornos cardiovasculares
Infección Urinaria	Trastornos renales y urinarios
Insuficiencia Renal	Trastornos renales y urinarios
Leucopenia	Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Nicturia	Trastornos renales y urinarios
Plaquetopenia	Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Problemas Gastrointestinales	Trastornos del sistema gastrointestinal
Prurito	Trastornos de la piel y anexos
Retinopatía Hipertensiva	Trastornos de la visión
Temblor	Trastornos del sistema nervioso central y periférico

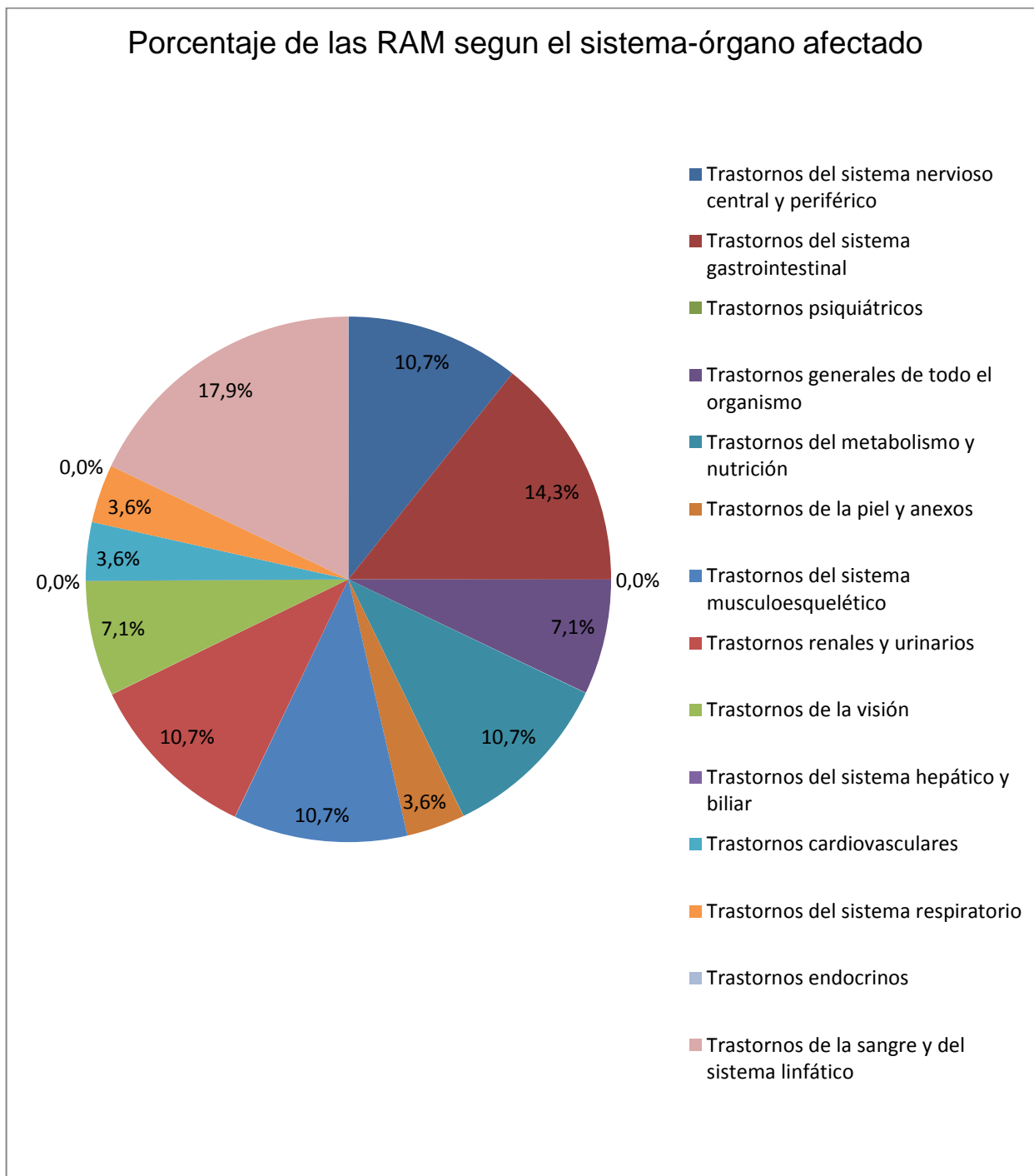
Tabla 7.7.2. Tabla resumen de la frecuencia y el porcentaje de las reacciones adversas del tacrolimus según su clasificación del sistema-órgano afectado.

Clasificación Sistema-Órgano Afectado	Frecuencia total de RAM	Porcentaje
Trastornos del sistema nervioso central y periférico	3	10.7%
Trastornos del sistema gastrointestinal	4	14.3%
Trastornos psiquiátricos	0	0.0%
Trastornos generales de todo el organismo	2	7.1%
Trastornos del metabolismo y nutrición	3	10.7%
Trastornos de la piel y anexos	1	3.6%
Trastornos del sistema musculoesquelético	3	10.7%
Trastornos renales y urinarios	3	10.7%
Trastornos de la visión	2	7.1%
Trastornos del sistema hepático y biliar	0	0.0%
Trastornos cardiovasculares	1	3.6%
Trastornos del sistema respiratorio	1	3.6%
Trastornos endocrinos	0	0.0%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	5	17.9%
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>100%</b>

Gráfico 7.7.1. Frecuencia de las reacciones adversas del tacrolimus según el sistema-órgano afectado.



**Gráfico 7.7.2.** Porcentaje de las reacciones adversas del tacrolimus según su clasificación del sistema-órgano afectado.



Los sistemas-órganos más afectados fueron los trastornos de la sangre y del sistema linfático (frecuencia 5 y 17.9%) y los de menos afectados fueron los trastornos cardiovasculares (frecuencia 1 y 3.6%), lo trastornos del sistema respiratorio (frecuencia 1 y 3.6%) y los trastornos de la piel y anexos (frecuencia 1 y 3.6%). También se detectaron RAM en los sistemas de trastornos del sistema nervioso central y periférico (frecuencia 3 y 10.7%),

trastornos del sistema gastrointestinal (frecuencia 4 y 14.3%), trastornos generales de todo el organismo (frecuencia 2 y 7.1%), trastornos del metabolismo y nutrición (frecuencia 3 y 10.7%), trastornos del sistema musculoesquelético (frecuencia 3 y 10.7%), trastornos renales y urinarios (frecuencia 3 y 10.7%) y trastornos de la visión (frecuencia 2 y 7.1%).

## 7.8. Resultados del tipo de daño de las RAM.

Las RAM registradas fueron clasificadas según el tipo de daño causado siguiendo la clasificación asignada de la OMS en el Comité de Farmacoterapia: La seguridad de los Medicamentos del 2003.

Tabla 7.8.1. Clasificación de las RAM según el tipo de daño producido.

Reacción Adversa	Tipo de daño de las RAM
Aftas Orales	Leve
Alteraciones visuales, ardor y molestias en los ojos	Leve
Anorexia	Leve
Artralgia	Leve
Astenia	Leve
Calambres	Leve
Cefalea	Leve
Citopenia	Moderado
Debilidad Muscular	Moderado
Diarrea	Leve
Dislipidemia	Moderado
Dolor Abdominal Epigástrico	Leve
Edema en Miembros Inferiores	Moderado
EPOC	Moderado
Fiebre	Leve
Hepatograma Alterado	Moderado
Hiperglucemia	Moderado
Hipercalemia	Grave
Hipertensión	Moderado
Infección Urinaria	Moderado
Insuficiencia Renal	Moderado
Leucopenia	Grave
Nicturia	Moderado
Plaquetopenia	Grave
Problemas Gastrointestinales	Moderado
Prurito	Leve
Retinopatía Hipertensiva	Grave
Temblor	Moderado

Tabla 7.8.2. Tabla resumen de la frecuencia y el porcentaje del tipo de daño de las RAM.

Tipo de daño	Frecuencia	Porcentaje
Grave	4	14.3%
Moderado	13	46.4%
Leve	11	39.3%
Incidental	0	0.0%
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>100.0%</b>

Gráfico 7.8.1. Frecuencia del tipo de daño de las RAM.

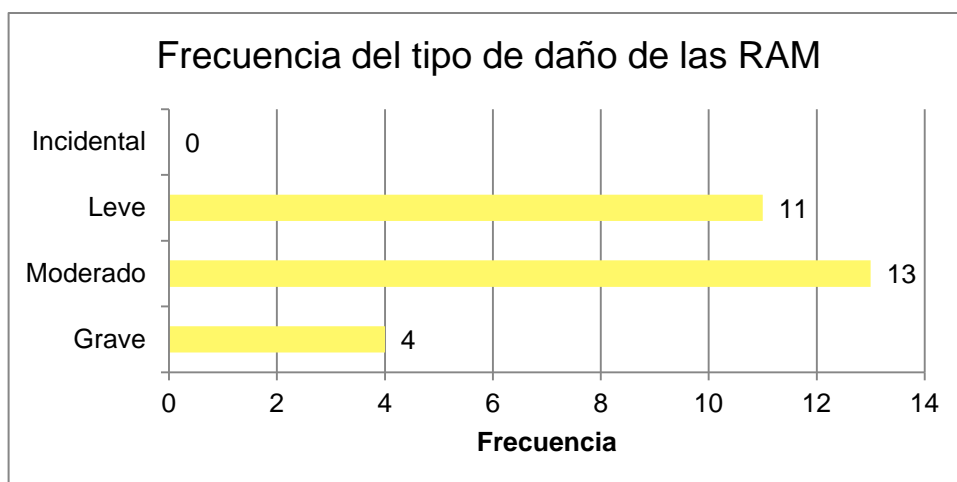
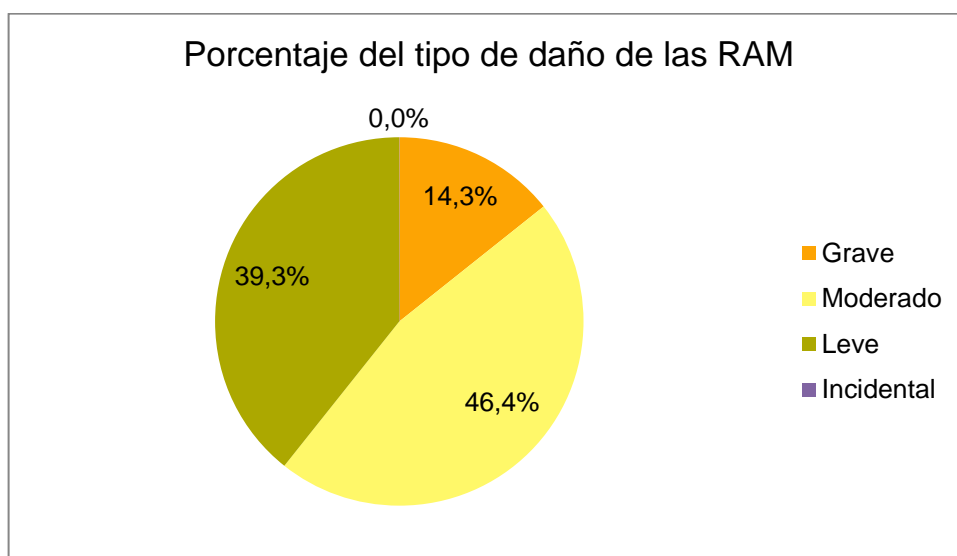


Gráfico 7.8.2. Porcentaje del tipo de daño de las RAM.



Se determinó que la mayoría de las RAM fueron de daño moderado (13) de un 46.4%, mientras que un 39.3% de las RAM fueron de daño leve (11), un 14.3% fueron de daño grave (4) y ninguna RAM fue incidental.

## 7.9. Resultados de las interacciones medicamentosas de los pacientes estudiados.

Tabla 7.9.1. Número de pacientes que administraron otros medicamentos conjunto a la administración del tacrolimus.

	Número de pacientes	Porcentaje
Administración de otros medicamentos	30	93.8%
Ninguna administración de medicamentos	2	6.2%
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100.0%</b>

Gráfico 7.9.1. Frecuencia de pacientes con administración conjunta o no de otros medicamentos con el tacrolimus.

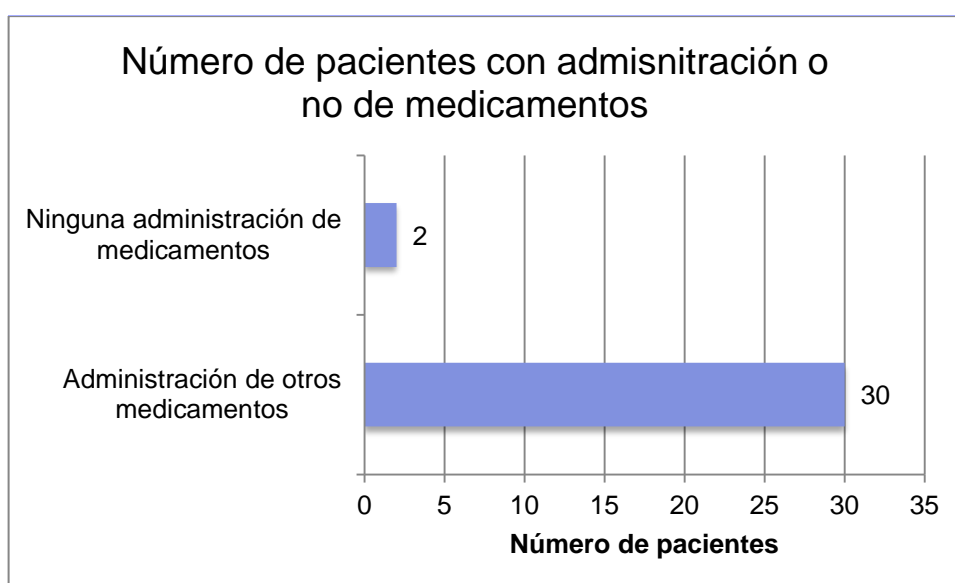
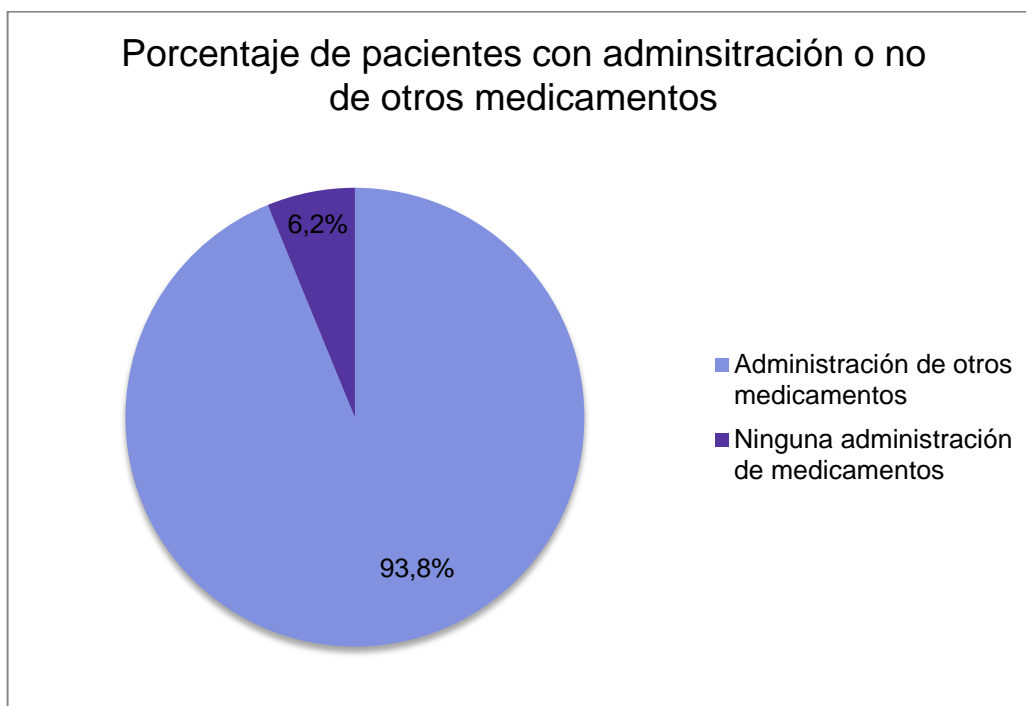




Gráfico 7.9.2. Porcentaje de pacientes con administración conjunta o no de otros medicamentos con el tacrolimus.



Se estudió cuantos pacientes administraban otros fármacos paralela a la administración del tacrolimus. Se dedujo que 30 pacientes, el 93.8% de los pacientes administraban otros medicamentos durante el tratamiento con tacrolimus mientras que solo 2 pacientes, el 6.2%, no administraban ningún medicamento.

Tabla 7.9.2. Número y porcentaje de pacientes con o sin interacciones medicamentosas con tacrolimus.

	Número de pacientes	Porcentaje
Con interacción medicamentosa	17	56.7%
Sin interacción medicamentosa	13	43.3%
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>

Gráfico 7.9.3. Frecuencia de pacientes con o sin interacciones medicamentosas con tacrolimus.

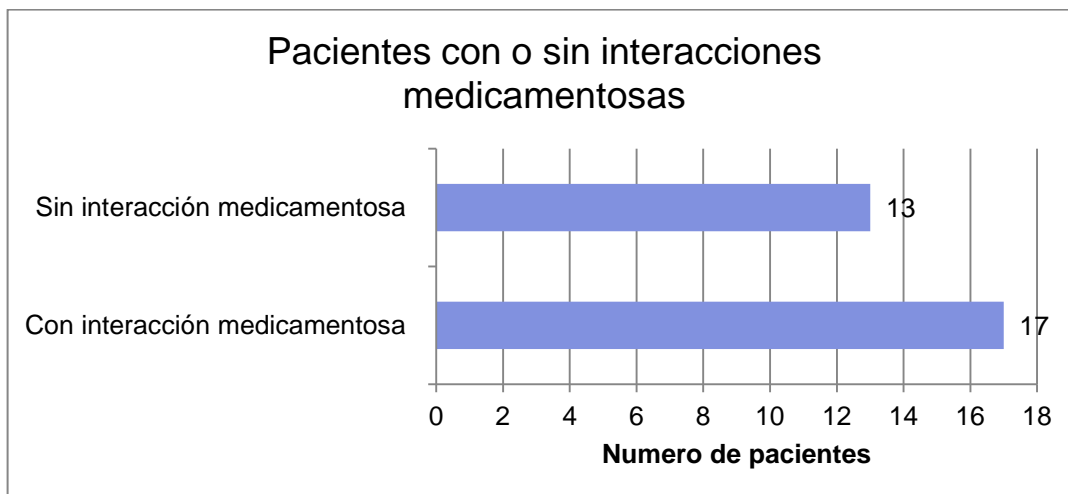
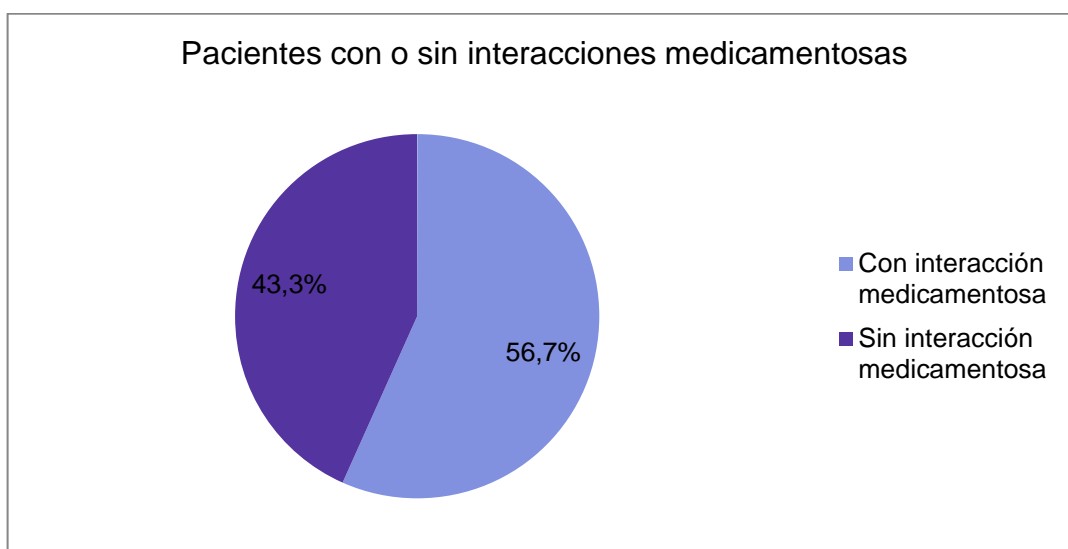


Gráfico 7.9.4. Porcentaje de pacientes con o sin interacciones medicamentosas con tacrolimus.



De los 30 pacientes que administraban otro tipo de medicación paralelamente al tratamiento con tacrolimus se determinó utilizando el Inter Drug si existía una interacción medicamentosa del tacrolimus con esos fármacos. Se encontró que 17 pacientes de los 30, un 56,7%, administraban medicamentos que interaccionaban farmacocinéticamente con el tacrolimus mientras que los restantes 13 pacientes, el 43,3% no tuvieron interacciones medicamentosas con el tacrolimus.

Tabla 7.9.3. Fármacos administrados conjuntamente con el tacrolimus en los 17 paciente que resultaron tener interacciones medicamentosas con el mismo.

Pacientes	Interacción
1	Tacrolimus vs. omeprazol
2	Tacrolimus vs. omeprazol
3	Tacrolimus vs. omeprazol e Isoniazida
4	Tacrolimus vs. omeprazol
5	Tacrolimus vs. omeprazol
6	Tacrolimus vs. metoclopramida
7	Tacrolimus vs. omeprazol, everolimus, ácido acetil salicílico y amlodipina
8	Tacrolimus vs. omeprazol
9	Tacrolimus vs. omeprazol y amlodipina
10	Tacrolimus vs. omeprazol
11	Tacrolimus vs. omeprazol y ácido acetil salicílico
12	Tacrolimus vs. omeprazol
13	Tacrolimus vs. omeprazol, everolimus, amlodipina
14	Tacrolimus vs. omeprazol y amlodipina
15	Tacrolimus vs. omeprazol
16	Tacrolimus vs. amlodipina
17	vs. omeprazol

Se registró que los medicamentos administrados por los pacientes que poseían interacciones medicamentosas con el tacrolimus fueron el omeprazol, la isoniazida, la metoclopramida, el everolimus, la amlodipina y el ácido acetil salicílico.

Tabla 7.9.4. Tipo de interacciones farmacocinéticas y su grado de relevancia clínica según el algoritmo de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes del tacrolimus y los otros fármacos.

Interacción de fármacos con tacrolimus	Observaciones de la interacción	Tipo de relevancia según algoritmo de interacciones medicamentosas
<b>Acido acetil salicílico</b>	Los AINE deben ser evitados en pacientes que reciben inmunosupresión con tacrolimus, especialmente aquellos con disfunción hepática, debido a la posibilidad de desarrollar insuficiencia renal aguda. El mecanismo propuesto para esta interacción es la mayor dependencia de la prostaglandinas renales en los pacientes con hepatopatías, que serían inhibidas por las AINE. En caso de utilizar ambas drogas se debe monitorear estrictamente la función renal.	<b>Grado 3:</b> utilizar y seguimiento
<b>Amlodipina</b>	Los bloqueantes cálcicos dihidropiridinas, en mayor o en menor grado, son metabolizadas por el citocromo P450 3A4. Debido a que el tacrolimus se metaboliza también por el citocromo P450 3A4, sus niveles séricos se incrementan cuando se administran en forma conjunta, aumentando el riesgo de toxicidad. Monitorear las concentraciones séricas de tacrolimus a fin de ajustar la dosis, cuando se adicionen o se retire la amlodipina.	<b>Grado 3:</b> utilizar y seguimiento
<b>Everolimus</b>	El uso conjunto de tacrolimus en forma tópica y everolimus puede aumentar el riesgo de toxicidad del everolimus (anemia, leucopenia, trombocitopenia, rash, hipertensión, insuficiencia renal). Evitar la coadministración.	<b>Grado 1:</b> no utilizar combinación
<b>Isoniazida</b>	El aluminio disminuye la efectividad de la isoniazida, probablemente por disminución en su absorción. Administrar la isoniazida 2 horas antes o después la toma de antiácidos.	<b>Grado 2:</b> utilizar, ajustar pauta y seguimiento más cercano

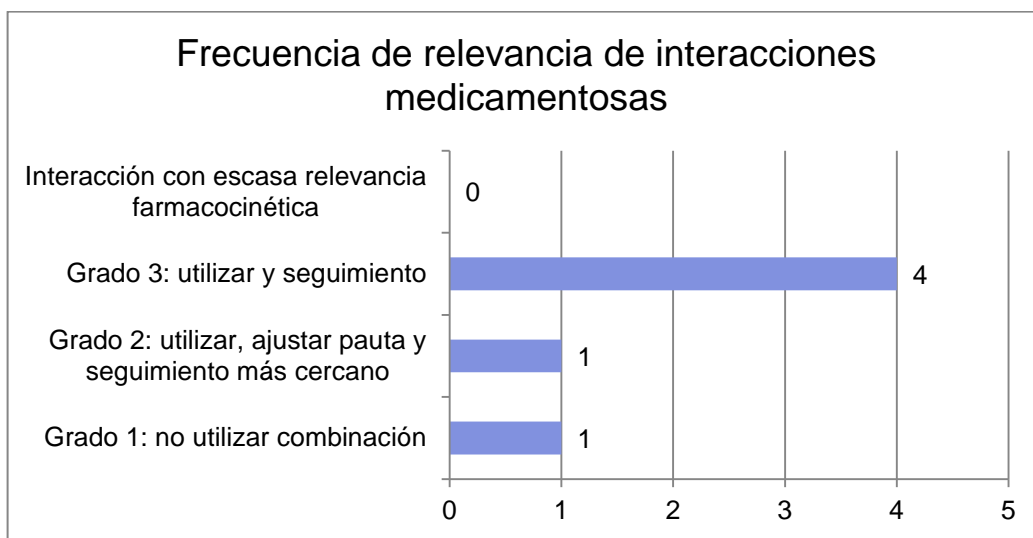
<b>Metoclopramida</b>	Como proquinético gástrico, la metoclopramida aumenta la biodisponibilidad del tacrolimus favoreciendo su toxicidad (nefrotoxicidad, hiperglucemia, hipercalemia). Monitorear las concentraciones séricas de tacrolimus a fin de ajustar la dosis, evaluar la función renal y hepática, la glucemia y los electrolitos plasmáticos, especialmente potasio.	<b>Grado 3:</b> utilizar y seguimiento
<b>Omeprazol</b>	Por inhibición del citocromo P450 3A4 por el omeprazol, puede elevarse la concentración sérica del tacrolimus con riesgo de toxicidad. Se recomienda control de los niveles séricos del tacrolimus y ajuste de dosis.	<b>Grado 3:</b> utilizar y seguimiento

(Inter Drug, Medicamentos Rothlin, 2013).

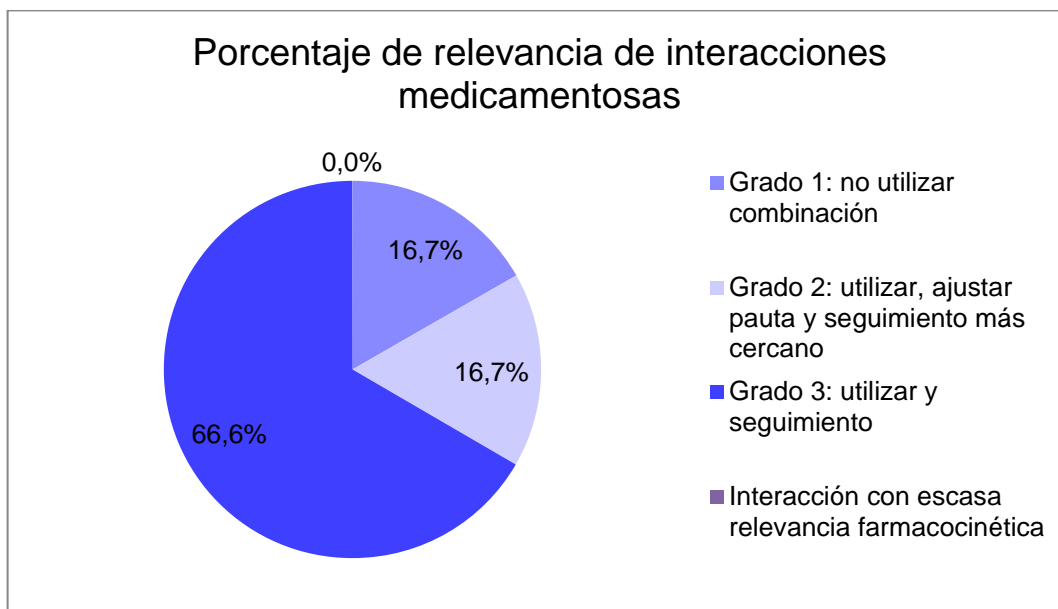
Tabla 7.9.5. Tabla resumen de la frecuencia y el porcentaje del grado de relevancia clínica de las interacciones medicamentosas del tacrolimus y los otros fármacos.

<b>Tipo de relevancia según algoritmo de interacciones medicamentosas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Grado 1: no utilizar combinación	1	16.7%
Grado 2: utilizar, ajustar pauta y seguimiento más cercano	1	16.7%
Grado 3: utilizar y seguimiento	4	66.6%
Interacción con escasa relevancia farmacocinética	0	0.0%
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100.0%</b>

**Gráfico 7.6.5.** Frecuencia del grado relevancia clínica de las interacciones medicamentosas del tacrolimus con los otros fármacos.



**Gráfico 7.9.6.** Porcentaje del grado de relevancia clínicas de las interacciones medicamentosas del tacrolimus con los otros fármacos.



Se determinó que en la muestra de los 17 pacientes con interacciones medicamentosas con el tacrolimus hubo: una interacción de grado 1 (16.7%), una interacción de grado 2 (16.7%), cuatro interacciones de grado 3 (66.6%) y ninguna interacción de escasa relevancia farmacocinética.

## 7.10. Resultados de la preventabilidad de las reacciones adversas relacionadas a medicamentos.

Tabla 7.10.1. Clasificación de las reacciones adversas del tacrolimus según su preventabilidad del cuestionario de Schumock y Thornton.

<b>Reacción Adversa</b>	<b>Prevenible o no según Schumock y Thornton</b>
Aftas Orales	No prevenible
Alteraciones visuales y molestias	No prevenible
Anorexia	No prevenible
Artralgia	No prevenible
Astenia	No prevenible
Calambres	Prevenible
Cefalea	No prevenible
Citopenia	No prevenible
Debilidad Muscular	No prevenible
Diarrea	Prevenible
Dislipidemia	No prevenible
Dolor Abdominal Epigástrico	No prevenible
Edema en Miembros Inferiores	Prevenible
EPOC	No prevenible
Fiebre	No prevenible
Hepatograma Alterado	Prevenible
Hiperglucemia	Prevenible
Hipercalemia	Prevenible
Hipertensión	No prevenible
Infección Urinaria	No prevenible
Insuficiencia Renal	Prevenible
Leucopenia	No prevenible
Nicturia	No prevenible
Plaquetopenia	No prevenible
Problemas Gastrointestinales	No prevenible
Prurito	No prevenible
Retinopatía Hipertensiva	No prevenible
Temblor	No prevenible

Tabla 7.10.2. Tabla resumen de la frecuencia y el porcentaje de las reacciones adversas del tacrolimus según su preventabilidad.

<b>Clasificación de las RAM</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Prevenibles	7	25.0%
No prevenibles	21	75.0%
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>100%</b>

Gráfico 7.10.1. Frecuencia de las reacciones adversas del tacrolimus según su preventabilidad.

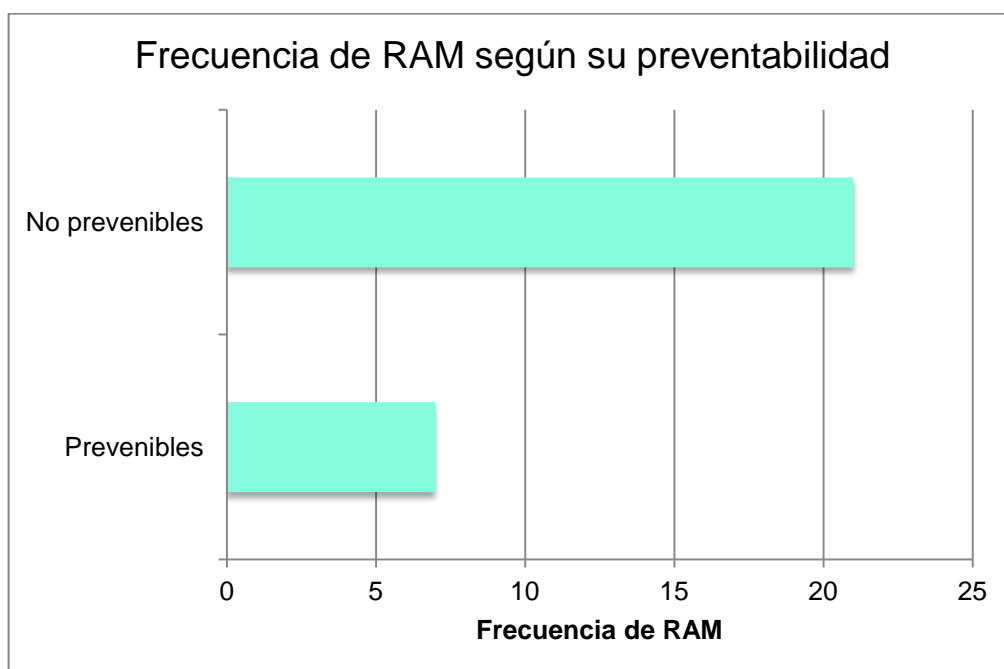
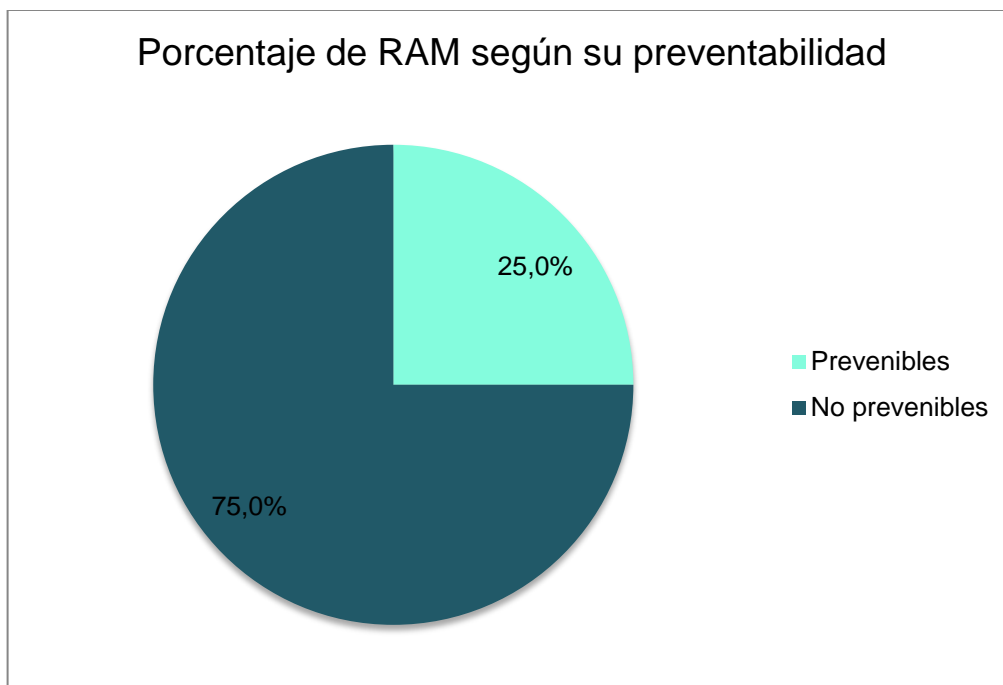




Gráfico 7.10.2. Porcentaje de las reacciones adversas del tacrolimus según su preventabilidad



Se calculó la frecuencia y el porcentaje de las RAM prevenibles y las no prevenibles. De los 28 tipos distintos de RAM registradas en este estudio, se determinó según el cuestionario de Schumock y Thornton que un 25% de las RAM, 7 tipos de RAM en total, podrían haber sido prevenidas. El restante 75% de las RAM, 21 tipos de RAM en total, no podrían haber sido prevenibles.

### 7.11. Factores asociados a las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y a las reacciones adversas presentes en los pacientes.

En un análisis de regresión logística se pudo analizar la asociación de niveles desajustados de tacrolimus en plasma y la asociación entre las RAM y factores predictivos con variables independientes, el mismo se halla en las siguientes tablas.

Tabla 7.11.1. Variables asociadas a la alteración de niveles en plasma del tacrolimus.

Parámetro	OR ajustado	IC95%	Nivel de significación
Sexo	1,47	0,65-1,48	NS
Alteración de la función hepática	1,98	0,54-2,13	NS
Alteración de la función renal	2,34	0,96-4,32	NS
Presencia de interacción medicamentosa	2,65	1,46-3,54	Significación
Edad entre 20 y 35 años	1,05	0,57-2,13	NS
Edad entre 36 y 55 años	1,42	0,87-2,69	NS
Entre 56 y 65 años	2,32	1,68-3,56	Significación
Edad mayor a 65 años	2,12	1,32-3,79	Significación

Tabla 7.11.1. Variables asociadas a la aparición de RAM.

Parámetro	OR ajustado	IC95%	Nivel de significación
Sexo	0,91	0,65-1,48	NS
Alteración de la función hepática	1,23	0,87-2,13	NS
Alteración de la función renal	1,91	1,55-4,32	Significación
Presencia de interacción medicamentosa	2,3	1,14-3,54	Significación
Edad entre 20 y 35 años	1,12	0,77-2,13	NS
Edad entre 36 y 55 años	1,25	0,87-1,69	NS
Entre 56 y 65 años	1,09	0,98-2,31	NS
Edad mayor a 65 años	1,65	1,02-3,34	Significación

En relación a niveles desajustados en plasma las variables asociadas serían la edad de 56-65 años, edades mayores a 65 años y la presencia de interacciones medicamentosas, las demás variables no tienen niveles de significación.

Los niveles de significación encontrados en cuanto a las RAM las variables asociadas serían la alteración de la función renal, la presencia de interacciones medicamentosas y las edades mayores a 65 años, las demás variables no tienen niveles de significación.

## 8. Discusión.

### 8.1. Evaluación de las concentraciones en plasma del tacrolimus y la caracterización de los pacientes con sobre-dosajes e infra-dosajes de tacrolimus en hombres y mujeres.

Los niveles de tacrolimus en plasma en pacientes masculinos tuvieron un promedio de 7.6ng/mL entre un rango de 2.2-18.8ng/mL mientras que los pacientes femeninos tuvieron un promedio mayor 9.3ng/mL entre un rango más amplio de 2.6-26.1ng/mL. En comparación con la ficha técnica que establece que el rango normal del tacrolimus debería ser entre 8-12ng/mL, se puede concluir que los rangos de este estudio fueron más amplios, así exponiendo a los pacientes a menores o mayores concentraciones de tacrolimus en plasma con sus respectivas consecuencias clínicas. (FDA, 2009).

#### 8.1.1. En hombres.

En este estudio Un 54,8% de los hombres de este estudio mostraron concentraciones plasmáticas menores a las recomendadas (8.0-12.0 ng/dL). Solo un 6.5% tuvo concentraciones más elevadas a las recomendadas y un 38.7% se encontró dentro del rango ideal. Se puede concluir que la mayor parte de los niveles analizados en los hombres se encontraron por debajo de los niveles recomendados, luego se encontraron los valores normales y hubo un bajo porcentaje de concentraciones plasmáticas elevadas. Por ende, un 61.3% se encontraron fuera del rango ideal. (FDA, 2009).

#### 8.1.2. En mujeres.

En este estudio un 40,8% de las mujeres mostraron concentraciones plasmáticas normales definidas en la ficha técnica (8.0-12.0 ng/dL). El 19.7% tuvo concentraciones más elevadas de lo recomendado y un 39.5% tuvo concentraciones menores a las recomendadas. Se puede concluir que la mayor parte de los niveles de tacrolimus en plasma en las mujeres se encuentran dentro de los rangos esperados aunque hubo también un porcentaje similar de las mujeres con un nivel menor al ideal y un porcentaje menor con niveles superiores a las recomendadas. Por ende, un 59.2% se encontraron fuera del rango idea. (FDA, 2009).

## 8.2. Cuantificación las RAM según el género y según el rango de edades de los pacientes.

### 8.2.1. Resultados de las RAM según el género de los pacientes.

Se registraron 220 RAM en total de 28 tipos diferentes de las cuales hubo una mayor incidencia en los pacientes masculinos (64%) que en los femeninos (36%). Las más frecuentes fueron problemas gastrointestinales 23.2%, hipertensión 16.4%, insuficiencia renal 10%, temblor 9.5% e hiperglucemia 6.4%

El 64% de las RAM registradas fueron en pacientes masculinos de 23 tipos distintos, 141 RAM en total. Las RAM más frecuentes en los hombres fueron los problemas gastrointestinales 24.1% la hipertensión 16.3% hiperglucemia 9.9% temblor 9.9%, insuficiencia renal 9.9% y debilidad muscular 6.4%.

El restante 36% de las RAM corresponde a los pacientes femeninos de 13 tipos distintos de RAM, 78 RAM en total. Las RAM más frecuentes fueron la hipertensión 23.1%, los problemas gastrointestinales 21.8%, insuficiencia renal 10.3% y la alteración del hepatograma 10.3%.

Se concluye que la presencia de RAM tiene mayor incidencia en pacientes masculinos que en pacientes femeninos y también que los hombres presentan mayor diversidad de tipos RAM.

En ambos géneros los problemas gastrointestinales, la hipertensión y la insuficiencia renal fueron los más frecuentes. Sus porcentajes de incidencia fueron 23.2%, 16.4% y 10.0% respectivamente.

Todas las RAM registradas en este estudio se encuentran listadas dentro de la ficha técnica del tacrolimus y en el artículo, "Tacrolimus Toxicity With Minimal Clinical Manifestations: A Case Report and Literature Review" de Nivin Haroon, Atul Singh, y Zeenat Yousuf Bhat. (EMA, 2013).

### 8.2.2. Resultados de las RAM según el rango de edades de los pacientes.

Se registraron 220 RAM de las cuales hubo una mayor incidencia de RAM en los pacientes de edades de 36-55 años (39.5%) y la menor incidencia fue en los pacientes de 20-35 años (9.5%).

En los pacientes de 20-35 años las RAM fueron un 9.5% del total, 21 RAM en total de 14 tipos distinto. La mayor frecuencia de RAM fueron la anorexia 9.5%, la astenia 9.5%, el dolor abdominal epigástrico 9.5%, la fiebre 9.5%, la retinopatía hipertensiva 9.5%, el prurito 9.5% y el temblor 9.5%.

En los pacientes de 36-55 años las RAM fueron un 39.5%, 87 RAM en total de 12 tipos distintos. La con mayor frecuencia de RAM fueron los problemas gastrointestinales 29.9%, el temblor 16.1%, la hiperglucemia 12.6%, la hipertensión 11.5% y la debilidad muscular 10.3%.

En los pacientes de 56-65 años las RAM fueron un 33.2%, 73 RAM en total de 12 tipos, con mayor frecuencia fueron la hipertensión 31.5%, la insuficiencia renal 20.5% y los problemas gastrointestinales 11%.

En los pacientes mayores a 65 años las RAM fueron un 17.8%, 39 RAM en total de 6 tipos distinto, con mayor frecuencia fueron problemas gastrointestinales 43.6% y el hepatograma alterado 20.5%.

Los problemas gastrointestinales se presentaron en todas las edades menos en los pacientes de 20-35 años. Los pacientes con 20-35 años tuvieron la menor incidencia de RAM pero sin embargo, fueron los que presentaron mayor variedad de RAM.

Todas las RAM registradas en este estudio se encuentran listadas dentro de la ficha técnica del tacrolimus y en el artículo, "Tacrolimus Toxicity With Minimal Clinical Manifestations: A Case Report and Literature Review" de Nivin Haroon, Atul Singh, y Zeenat Yousuf Bhat. (EMA, 2013).

### **8.2.3. Resultados de la clasificación de las RAM según el algoritmo de Naranjo.**

Se determinó la causalidad de las RAM registradas en este estudio utilizando el algoritmo de Naranjo. Se encontró que hubo un 14.3% de RAM seguramente relacionadas al tacrolimus, un 46.4% de RAM probablemente relacionadas, un 28.6% posiblemente relacionadas y un 10.7% probablemente no relacionadas. Estos resultados se compararon con el artículo, "Tacrolimus Toxicity With Minimal Clinical Manifestations: A Case Report and Literature Review" de Nivin Haroon, Atul Singh, y Zeenat Yousuf Bhat, que analiza la toxicidad del tacrolimus y recopila datos de varias fuentes de literatura disponible sobre el mismo. Se concluyó que los porcentajes de la causalidad de las RAM registradas en este estudio estaban relacionados a las RAM presentes en este artículo. (Haroon, Nivin., Sinhg, Atul., Bhar, Zeenat Yousuf., 2015).

### 8.3. Análisis RAM según el sistema-órgano afectado.

Los sistemas más afectados fueron los trastornos de la sangre y del sistema linfático, 17.9% y los trastornos del sistema gastrointestinal, 14.3%. Luego de mayor a menor incidencia los sistemas afectados fueron: sistema nervioso central y periférico, 10.7%, trastornos del metabolismo y nutrición, 10.7%, trastornos del sistema musculoesquelético, 10.7%, trastornos renales y urinarios, 10.7%, trastornos generales de todo el organismo, 7.1%, trastornos de la visión, 7.1%, trastornos de la piel y anexos, 3.6%, trastornos cardiovasculares, 3.6%, trastornos del sistema respiratorio, 3.6%.

Comparando los resultados obtenidos en este estudio con el estudio realizado por Astella Pharma Inc (API) en el 2013 donde se estudiaron 69 pacientes masculinos y femeninos donde se registró la incidencia de RAM y fueron clasificadas según el sistema-órgano afectado. En total tuvieron 142 RAM con los siguientes porcentajes:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: 0.7% (API). En este estudio fueron significativamente mayores (17.9%).
- Trastornos del sistema gastrointestinal: 16.9% (API), un poco mayores que en este estudio (14.3%).
- Sistema nervioso central y periférico: 12% (API), muy similar al de este estudio (10.7%).
- Trastornos del metabolismo y nutrición: 19.7% (API), casi el doble de este estudio (10.7%).
- Trastornos renales y urinarios: 18.3% (API) casi el doble de este estudio (10.7%).
- Trastornos generales de todo el organismo: 9.9% (API), muy similar al de este estudio (7.1%).
- Trastornos de la visión: 0% (API) mientras que en este estudio si hubo (7.1%).
- Trastornos de la piel y anexos: 0% (API) mientras que en este estudio si hubo (3.6%).
- Trastornos cardiovasculares: 6.3% (API), casi el doble de este estudio (3.6%).
- Trastornos del sistema respiratorio: 8.5% (API), más del doble que este estudio (3.6%).
- Trastornos del sistema musculoesquelético: 7.7% (API), similar a este estudio (10.7%).

(Astella Pharma Inc, 2013).

#### 8.4. Análisis el tipo de daño de las RAM.

En este estudio se utilizó la clasificación asignada de la OMS para determinar el grado de daño de las RAM registradas en este estudio. Se encontró que hubo un 46.4% de las RAM que fue de daño moderado, un 39.3% que fue de daño leve, un 14.3% que fue de daño grave y ninguna RAM incidental.

#### 8.5. Análisis las interacciones medicamentosas.

Hubo un 93.8%, 30 de 32, de los pacientes con administración de otros medicamentos junto al tratamiento con tacrolimus. Los pacientes que presentaron interacciones medicamentosas fueron 17 de 30, un 56.7%, que administraban medicamentos junto al tacrolimus. Se encontraron interacciones medicamentosas según Inter Drug de medicamentos Rothlin con el omeprazol, la isoniazida, la metoclopramida, el everolimus, el ácido acetil salicílico y la amlodipina. Luego, se evaluó su grado de relevancia clínica con el algoritmo de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes. Se encontraron, una de grado 1, 16.7% (everolimus), una de grado 2, 16.7% (isoniazida) y cuatro de grado 3, 66.6% (omeprazol, metoclopramida, amlodipina, ácido acetil salicílico). En comparación, a la ficha técnica se encontraron pocas interacciones medicamentosas comparado a la gran cantidad de interacciones listadas en la ficha técnica, hubo una sola interacción contraindicada y las otras de uso con precaución y monitoreo regular o detenido. (Drug Inter, Medicamentos Rothlin, 2013).

#### 8.6. Análisis de la preventabilidad de las reacciones adversas relacionadas a medicamentos.

Los pacientes presentaron 28 tipos de RAM distintas en este estudio. Se estudió la preventabilidad de las RAM registradas según el cuestionario de Schumock y Thornton. De las 28 RAM, 7 de ellas, un 25% se encontró que podrían haber sido prevenidas mientras que las restantes 21 RAM, un 75% no podrían haber sido prevenidas.

La prevención del 25% de las RAM se podría haber cumplido previo a someter al paciente en el tratamiento con tacrolimus. Una manera para prevenir estas RAM es tratar al paciente con medicación previa a la administración del tacrolimus para que los efectos adversos no se presenten. Otra forma de prevención es realizando un monitoreo más precoz de las

concentraciones del tacrolimus en plasma para evitar que estas lleguen a niveles bajos o altos y se comiencen a manifestar las RAM en los pacientes.

En comparación con la ficha técnica todas las RAM se encuentran registradas por ende muchas de estas podrían haber sido prevenidas previo al comienzo del tratamiento con tacrolimus.

## 8.7. Conocimiento los factores asociados a las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y las reacciones adversas presentes en los pacientes.

### 8.7.1. Variables asociadas a la alteración de niveles en plasma del tacrolimus.

Las variables del sexo, de la alteración de la función hepática, de la alteración de la función renal, de los pacientes de edades entre 20-35 años y edades entre 36-55 años no tienen niveles de significación.

Los pacientes con la presencia de interacciones medicamentosas están 2.65 veces más expuestos que los pacientes sin interacciones medicamentosas de presentar valores alterados de tacrolimus en plasma.

Los pacientes de edades entre 56-65 años están 2.32 veces más expuestos que los pacientes con edades fuera de este rango de presentar valores alterados de tacrolimus en plasma.

Los pacientes de edad mayor a 65 años están 2.12 veces más expuestos que los pacientes de edad menor a los 65 años de presentar valores alterados de tacrolimus en plasma.

La ficha técnica de la EMA del 2013 establece que las interacciones medicamentosas y los pacientes de edades mayores a 65 años aumentan la probabilidad de que los valores del tacrolimus se encuentren fuera del rango de 8.0-12.0 ng/dL. (EMA, 2013).

### 8.7.2. Variables asociadas a la aparición de RAM.

Las variables del sexo, de la función hepática, de los pacientes de edades entre 20-35 años, 36-55 años y entre 56-65 años no tienen nivel de significación.



Los pacientes con alteración renal están 1.91 veces más expuestos a los pacientes sin alteración renal de presentar RAM.

Los pacientes con presencia de interacciones medicamentosa están 2.3 veces más expuestos que los pacientes sin interacciones medicamentosas de presentar RAM.

Los pacientes de edad mayor a 65 años están 1.65 veces más expuestos a los pacientes menores de 65 años de presentar RAM.

Se encontraron resultados similares con el artículo "Adverse Drug Events in Hospitalized Patients with Chronic Kidney Disease" de Yahaya Hassan que dice que la IR aumenta la incidencia de las RAM en comparación a los pacientes sin IR. (Hassan, Yahaya, 2010).

El estudio de Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, et al, "Patient Risk Factors for Adverse Drug Events in Hospitalized Patients", al igual que en este estudio, establece que los pacientes que presentan interacciones medicamentosas tienen una mayor probabilidad de manifestar reacciones adversas que los pacientes sin interacciones medicamentosas (Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, et al, 1999).

El estudio "Adverse drug reactions in older people" de Tangiisuran B, Gozzoli MP, Davies JG y Rajkumar C coincide con los resultados encontrados en este estudio que los pacientes de edades mayores a 65 años tienen una probabilidad mayor a manifestar RAM que los pacientes de edades menores a 65 años. (Tangiisuran B, Gozzoli MP, Davies JG, Rajkumar C, 2010).

## 9. Debilidades del trabajo y futuras investigaciones.

Las debilidades que se presentaron en este trabajo fueron el bajo número de pacientes estudiados y que el estudio se realizó en un único centro de investigación.

En una futura investigación se debe aumentar el número de pacientes estudiados y se debería realizar el estudio en más de un centro de investigación, esto permitirá caracterizar mejor los infra-dosajes y los sobre-dosajes del tacrolimus para que en un futuro se pueda mejorar la calidad de vida de los pacientes con trasplantes hepáticos que se encuentra en tratamiento con el tacrolimus.

## 10. Conclusiones.

El objetivo de este estudio fue analizar las concentraciones plasmáticas del tacrolimus en pacientes adultos con trasplante hepático y su relación con los efectos adversos y las interacciones medicamentosas. De los resultados analizados se puede concluir lo siguiente:

Las concentraciones de tacrolimus en plasma están dentro del rango en un 38.7% en los pacientes masculinos y en un 40.8% en pacientes femeninos. Un 61.3% de los pacientes masculinos y un 59.2% de los pacientes femeninos no llegan a los niveles esperados en plasma de tacrolimus de 8.0-12.0 ng/dL. Similares a los que se presentan en la ficha técnica de la FDA del 2009.

Hubo 220 RAM en esta muestra de 32 pacientes con trasplante hepático y las RAM más frecuentes fueron los problemas gastrointestinales, la hipertensión, la insuficiencia renal, el temblor y la hiperglucemia. Similares a los que se presentan en la ficha técnica de la EMA del 2012 y al artículo "Tacrolimus Toxicity With Minimal Clinical Manifestations: A Case Report and Literature Review" de Nivin Haroon, Atul Singh, y Zeenat Yousuf Bhat.

Un 64% de las RAM fueron manifestadas en pacientes masculinos mientras que un 36% se manifestó en pacientes femeninos.

Los pacientes de edades de 36-55 años tuvieron la mayor incidencia de RAM, un 39.5% y los de 20-35 años tuvieron la menor incidencia, un 9.5%, aunque presentaron mayor variedad de RAM que en los otros grupos de edades.

Hubo un 14.3% de RAM seguramente relacionadas al tacrolimus, un 46.4% probablemente relacionadas, un 28.6% posiblemente relacionadas y un 10.7% probablemente no relacionadas. Similares al artículo "Tacrolimus Toxicity With Minimal Clinical Manifestations: A Case Report and Literature Review" de Nivin Haroon, Atul Singh, y Zeenat Yousuf Bhat.

Los sistemas-órganos más afectados fueron los trastornos de la sangre y del sistema linfático, 17.9% y los trastornos del sistema gastrointestinal, 14.3%. Similares al ensayo clínico de Astella Pharma Inc del 2013.

Las RAM registradas fueron de daño moderado en un 46.4%, de daño leve en un 39.3% y de daño grave en un 14.3%.

Las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes en este grupo de pacientes fueron un 16.7% contraindicadas, un 16.7% de ajustes según el seguimiento cercano y un 66.6% de

uso con seguimiento de rutina. Similares a las interacciones presentes en la ficha de técnica de la EMA del 2013.

De los 28 tipos de RAM manifestados en los pacientes estudiados, un 25% podría haber sido prevenido mientras que un 75% no. Todas las RAM se encuentran presentes en la ficha técnica de la EMA del 2013.

Las variables asociadas a la alteración de los valores en plasma de tacrolimus se encontraron en los pacientes con presencia de interacciones medicamentosas (2.65 veces más expuestos) los pacientes de edades entre 56 y 65 años (2.32 veces más expuestos) y los pacientes de edad mayor a 65 años (2.12 veces más expuestos). Similares a las precauciones y advertencias establecidas en la ficha técnica de la EMA del 2013.

Las variables asociadas a la aparición de RAM se encontraron en los pacientes con alteración renal (1.91 veces más expuestos), los pacientes con presencia de interacciones medicamentosas (2.3 veces más expuestos) y los pacientes de edad mayor a 65 años (1.65 veces más expuestos). Similares a los resultados encontrados en los siguientes artículos respectivamente, "Adverse Drug Events in Hospitalized Patients with Chronic Kidney Disease" de Yahaya Hassan, "Patient Risk Factors for Adverse Drug Events in Hospitalized Patients" de Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, et al y el estudio "Adverse drug reactions in older people" de Tangiisuran B, Gozzoli MP, Davies JG y Rajkumar C.

Se concluye que los pacientes tratados con tacrolimus como tratamiento inmunosupresor del trasplante hepático, deben ser detenidamente monitorizados. Las concentraciones plasmáticas del mismo deben mantenerse dentro del rango normal de 8.0-12.0 ng/dL en plasma para evitar el rechazo del hígado trasplantado, las infecciones por un exceso de la inmunosupresión y las reacciones adversas que no puedan ser prevenidas. También es importante conocer que existe un porcentaje de un 25% de las RAM que pueden ser prevenidas antes de comenzar el tratamiento con el tacrolimus para evitar que éstas se manifiesten en los pacientes.

## 11. Glosario.

Ac: Anticuerpos.

AEP: Asociación Española de Pediatría.

AEP: Aplasia eritrocitaria pura.

Ag: Antígeno.

AINE: Antiinflamatorio no esteroide.

APC: Célula presentadora de antígenos.

ARN: Ácido ribonucleico.

ASSCAT: Associació Catalana de Malastd'Hepatitis.

AUC: Área bajo la curva.

AUC24: Área bajo la curva en 24 horas.

Ca++: Calcio.

CD3, CD4, CD8 y CD25: Moléculas de superficie del linfocito.

COX-2: Ciclooxigenasa 2.

CpG: Citocina y guanina unidas por un fosfato.

CYP3A4: Citocromo P4503A4.

ECG: Electrocardiograma.

EDTA: Ácido etilendiaminotetracético.

EMA: European Medicines Agency/ Agencia de la Unión Europea.

FDA: Food and Drug Adminsitration.

FES: Formularios estructurados.

FK506: Tacrolimus.

HCC: Historias clínicas computarizadas.

HCE: Historias clínicas electrónicas.

HDL: Lipoproteína de alta densidad.

HLA: Antígeno leucocitario humano.

HTA: Hipertensión arterial.

HUA: Hospital Universitario Austral.

IC: Inhibidores de la calcineurina.

ICC: Insuficiencia cardiaca congénita.

Ig: Inmunoglobulinas.

IgE: Inmunoglobulina E.

IDL: Lipoproteína de densidad intermedia.

IL-1: Interleucina 1.

IL-4: Interleucina 4.

Intervalo QT: Medida de tiempo entre el comienzo de la curva (Q) y el final de la curva (T).

IP3: Inositoltrifosfato.

IRA: Insuficiencia renal aguda.

IV: Vía intravenosa.

JCI: Joint Commission International.

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

MDR1: Glucoproteína-P. Proteína resistente a multidrogas (Multidrugresistentprotein).

MHC: Complejo de histocompatibilidad mayor.

NF-ATC: Factor activador de linfocitos T.

NFκB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.

NLR: Receptores de tipo NOD.

PA28-β: Subunidad del proteosoma de PA28.

PAMP: Patrón molecular asociado a patógenos.

PGE2: Prostaglandina E2-Dinopostona.

PIP: Fosfatidilinositol.

PMN: leucocitos polimorfonucleados.

PRES: Síndrome de encefalopatía posterior reversible.

PRR: Receptor de reconocimiento de patrones.

QM: Quilomicrones.

RAM: Reacción adversa de medicamento.

SCA: Síndrome coronario agudo.

Sistema ABO: Sistemas de grupos sanguíneos, grupo A, B o 0.

SOEP: Subjetivos, objetivos, evaluaciones y plan.

TCR: Receptor de linfocito T.

TH: Linfocito T helper.

THO: Trasplante hepático ortotópico.

TLR: Receptor de tipo Toll.

TNF-α: Factor de necrosis tumoral α.

VEB: Virus de Epstein-Barr.

Virus JC: Virus de John Cunningham.

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad.

## 12. Anexos

### 12.1. Sistema inmunitario y la respuesta inmune.

#### 12.1.1. Principios generales.

El sistema inmunitario humano está compuesto por un conjunto de células distribuidas en todo el organismo que cumple con la función de bloquear y eliminar a los agentes que puedan llegar a ser peligrosos (agentes patógenos o células enfermas) ocasionando el menor daño posible al organismo hospedador. Los daños al hospedador resultante de un sistema inmune que no funciona correctamente pueden ser alergias, cáncer y/o rechazo de órganos trasplantados, entre otros. Este concepto está compuesto por los siguientes mecanismos biológicos:

- Discriminación: realiza la diferenciación entre lo propio y lo ajeno para no atacar lo propio, reconociéndolo por mecanismos peculiares.
- Sensorización: como existen ciertos elementos que no son propios pero son necesarios para el organismo y también existen elementos propios que pueden ser dañinos, es necesario tener un sistema de alarma o peligro para avisar cuando un elemento es una amenaza.
- Estrategia: es necesaria para que se concentre la actividad donde sea necesaria teniendo en cuenta el número y la especialización de los elementos operativos.
- Autocontrol: existe para regular los mecanismos reguladores que minimicen los daños secundarios de la activación del sistema inmune y que finalice la respuesta inmunitaria una vez que se elimina el agente patógeno. (Flores, 2014, pp 457).

El sistema inmunitario tiene dos tipos de respuestas, la respuesta inmunitaria innata y la adaptativa. La respuesta innata es la primera línea de defensa del sistema inmunitario que responde inmediatamente. La respuesta específica complementa la función de los elementos del sistema inmune innato. A diferencia de la respuesta innata, la adaptativa permite una respuesta dirigida específicamente contra un solo patógeno. (The History of Vaccines, 2014).

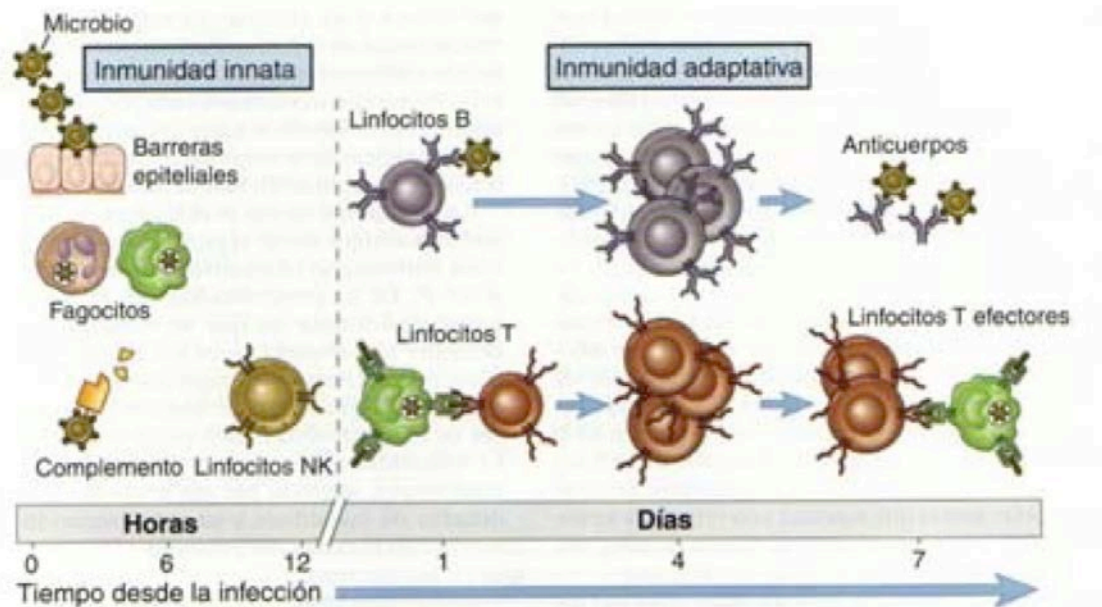


Figura 12.1.1.1, Componentes de la Inmunidad innata y la adaptativa.

Fuente: Propiedades generales de las respuestas inmunitarias. Abbas, Abul K. (2008). *Inmunología Celular y Molecular*, pp 6.

### 12.1.2. Respuesta inmune innata.

La respuesta inmune innata consiste en mecanismos naturales de defensa que responden de inmediato una vez que un microorganismo atraviesa la barrera cutáneo-mucosa. Reconoce ciertos patrones moleculares (como ARN de doble cadena, secuencias CpG de nucleótidos hipometilados, carbohidratos ricos en manosas, lipopolisacáridos, etc) que son comunes en la mayoría de los microorganismos ya sean patógenos o no, pero prácticamente ausentes en organismos superiores, y se denominan PAMP, patrón molecular asociado a patógenos (Pathogen Associated Molecular Patterns). Las células de esta respuesta innata tienen receptores que reconocen PAMP que se conocen como PRR, receptor de reconocimiento de patrones (Pattern Recognition Receptors). (Flores, 2014, pp 457).

Los PRR pueden tener distintas funciones, algunos pueden actuar como opsoninas, atrapando partículas para que luego sean ingeridas por los fagocitos por receptores Scavenger o también pueden activar el sistema del complemento que potencia la eficiencia de los fagocitos o directamente producir la lisis de los patógenos. Otra función de los PRR es la activación de rutas intracelulares de señalización esenciales propias de la respuesta innata o como conexión con la respuesta adquirida. (Flores, 2014, pp 457).



Los PRR más conocidos que activan rutas intracelulares de señalización son los receptores de tipo toll (Toll-like Receptors: TLR). Estos activan rutas intracelulares de señalización que comparten muchos factores con las rutas de señalización de citocinas proinflamatorias (IL-1 y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ )). El objetivo de esta ruta es la activación de factores de transcripción (como el NF $\kappa$ B) que estimulan la producción de otras citocinas proinflamatorias, de moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC) y de moléculas co-estimuladoras esenciales para la activación de las células T. También existen los NLR, receptor de tipo NOD (NOD-like receptor) que detectan la presencia de PAMP y de otros marcadores de estrés celular (toxinas, desequilibrios iónicos, o cuerpos extraños). (Flores, 2014, pp 457).

Las células que componen a la respuesta innata son los leucocitos polimorfonucleados, células citotóxicas naturales, monocitos y macrófagos y células dendríticas. (Flores, 2014, pp 457).

Los leucocitos polimorfonucleares (PMN) son las células efectoras en la respuesta inmune y responden con una gran velocidad ante una señal de peligro. Existen tres tipos, los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos.

- Los neutrófilos son los más abundantes en sangre y tienen una acción fagocítica que es fundamental para la defensa del organismo contra distintos gérmenes. Su función se lleva a cabo por sus PRR de membrana y por receptores para el complemento y para la porción Fc de las inmunoglobulinas y también por su gran riqueza de enzimas proteolíticas en sus lisosomas.
- Los eosinófilos participan en la respuesta inmune contra los helmintos y protozoos para la cual tienen un receptor de baja afinidad para las IgE. Estas células producen sustancias altamente tóxicas (neurotoxina, proteína catiónica, etc) que bloquean o matan microorganismos de un tamaño mayor al suyo.
- Los basófilos son junto con los mastocitos, las células de alarma de la respuesta innata y las responsables de las reacciones de hipersensibilidad inmediata al liberar gran cantidad de aminas vasoactivas y otras sustancias proinflamatorias. Esto ocurre cuando un antígeno esta junto a la IgE unida a la membrana de estas células por un receptor de alta afinidad para IgE. (Flores, 2014, pp 457).

Las células citotóxicas naturales denominadas en ingles Natural Killers (NK) se consideran células de estirpe linfoide porque contienen varias moléculas de membrana que son características de los linfocitos sin presentar los receptores específicos para antígenos (Ag). Tienen una función citolítica sobre células tumorales y células infectadas por virus. El reconocimiento se realiza por receptores no polimórficos de las células NK que reconocen antígenos víricos, antígenas tumorales o aloantígenos HLA. (Flores, 2014, pp 458).

Los monocitos y macrófagos son células fagocíticas que también tienen funciones especializadas esenciales en la respuesta inmune. Tienen la capacidad de secretar una gran cantidad de moléculas importantes en la inflamación (moléculas del complemento y la coagulación, factores proinflamatorios, enzimas de reorganización tisular, etc). Además actúan como células presentadoras de antígenos (APC) a los linfocitos T-CD4<sup>+</sup> al presentar en su membrana moléculas MHC de clase II y moléculas co-estimuladoras. En este grupo también existen los monocitos y macrófagos tisulares, células Kupffer hepáticas, osteoblastos, células de la microglía y macrófagos del mesangio renal o alveolos pulmonares. (Flores, 2014, pp 458).

Finalmente, las células dendríticas están presentes en todos los tejidos linfoides y en la piel donde se conocen como células de Langerhans que tienen múltiples prolongaciones citoplasmáticas muy finas que se extienden a sus células vecinas. Proviene de la médula ósea y tiene una baja actividad fagocítica pero son las principales celulares presentadoras de antígenos a los linfocitos T-CD4<sup>+</sup>. (Flores, 2014, pp 458).

### **12.1.3. Respuesta inmune adaptativa.**

La respuesta adaptativa es necesaria como un complemento de la respuesta innata por las siguientes razones:

- Los microorganismos tienden a escapar la respuesta inmune innata por mutación genética. Esto puede ser neutralizado por las células T y B que reconocen específicamente cualquier tipo de antígeno.
- Las células del sistema inmune adquirido tras el contacto con un antígeno se expanden clonalmente lo cual fortalece la respuesta frente al antígeno.
- La activación de esta respuesta potencia los mecanismos efectores de la respuesta innata a través de varios mecanismos: inmunoglobulinas que facilitan la captación de antígenos por fagocitos o la activación del sistema de complemento, las citocinas producidas por linfocitos que potencian y dirigen la activación de distintos elementos de la respuesta innata y la producción en la médula ósea en función del tipo de agente patógeno. (Flores, 2014, pp 458).

Los elementos más característicos de la respuesta adquirida son los linfocitos T y B y las moléculas solubles producidas por los linfocitos B que se denominan inmunoglobulinas (Ig). Estas moléculas tienen la característica de tener una gran diversidad del receptor antigénico entre unos linfocitos y otros. A pesar de ser una ventaja también tiene dos grandes desventajas; la primera es la baja eficiencia del sistema en un primer contacto con un antígeno concreto al responder con un bajo número de elementos que es compensado al clonar estos elementos y prolongar su supervivencia. Sin embargo, en el segundo contacto con el antígeno,

esta respuesta es mucho mayor y más eficaz por la memoria inmunológica. La segunda desventaja es que esta gran diversidad puede llevar a que los elementos reconozcan antígenos propios que requieren mecanismo de control que eviten estos efectos nocivos. (Flores, 2014, pp 459).

Los linfocitos B son las únicas células del organismo que producen las Ig o anticuerpos (Ac). Las células B evolucionan a linfocitos B maduros en la médula ósea donde se eliminan las que tengan alta afinidad por antígenos locales. En la periferia reconocen al antígeno y reciben señales co-estimuladoras de las células T, proliferan (expansión clonal) formando los centros germinales de los órganos linfoides secundarios. Luego, se diferencian a células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos frente al antígeno reconocido en primera instancia por su inmunoglobulina de membrana. Usa las Ig o Ac como receptor de membrana para el antígeno y cuando se activa las secretan al exterior de forma de Ig soluble. (Flores, 2014, pp 459).

Los linfocitos T son células altamente especializadas que se diferencian en el timo y se diferencian de otras células por el complejo molecular con el que reconocen al antígeno, TCR. El TCR está compuesto por varias cadenas, dos son altamente polimórficas que reconocen su antígeno unido a una molécula del MHC. Tiene también cadenas no polimórficas que transmiten al interior de la célula la señal de reconocimiento del antígeno. Asociados al TCR los linfocitos T tienen correceptores que pueden adoptar dos formas,  $CD4^+$  o  $CD8^+$  y en función de estas se distinguen dos subtipos de linfocitos T. Estos linfocitos también son seleccionados en el timo para prevenir aquellos que tenga autorreactividad. (Flores, 2014, pp 459).

Los linfocitos T- $CD8^+$  o citotóxicos reconocen antígenos junto a moléculas del MHC de clase I que presentan casi únicamente antígenos producidos por la propia célula. Cuando el linfocito citotóxico reconoce al complejo Ag-MHC mata a la célula que lo presenta por la secreción de agentes citotóxicos (perforina y granzimas) o interacciona con proteínas de membrana de la célula diana capaces de activar rutas de apoptosis. Eliminan sobre todo virus y tienen un papel relevante en la respuesta frente al trasplante alogénico. (Flores, 2014, pp 459).

Los linfocitos T- $CD4^+$  o helper (TH) reconocen antígenos presentadores por moléculas MHC de clase II. Se unen solo a los correceptores CD4 y presentan antígenos exógenos. Los TH tienen la capacidad de producir citocinas y es clave en la coordinación estratégica de la respuesta inmune en función del agente contra el cual se dirigen. Su activación está condicionada por la recepción de tres tipos de señales fundamentalmente por las células de la respuesta innata. La calidad de estas señales determina dos fenotipos básicos de  $CD4^+$ : (Flores, 2014, pp 459).

1. Células T efectoras: activan a otros tipos celulares (macrófagos, linfocitos citotóxicos, células NK, células B, etc). Existen tres tipos, TH<sub>1</sub>, TH<sub>2</sub> y TH<sub>17</sub> y la selección del fenotipo funcional depende de las citocinas que predominan en el sitio de activación de la célula TH. Cada subtipo de TH inhibe la activación de los otros dos.
2. Células reguladoras o supresoras: tienen la capacidad de inhibir a otras células efectoras de forma selectiva. Tienen una misión relevante en la prevención de fenómenos autoinmunes. Una célula T-CD4<sup>+</sup> adquiere el fenotipo regulador o supresor cuando reconoce al antígenos en circunstancias particulares: (Flores, 2014,pp 459).
  - a. Algunas células T inmaduras que reconocen antígenos del timo no son eliminadas en la selección negativa y salen a la periferia. En la periferia no se activan sino que inhiben la activación de otras células específicas para ese mismo antígeno. Se denominan TREG naturales y expresan CD25.
  - b. También se puede generar células reguladoras en la periferia a partir de células CD25 maduras que cuando reconocen al antígeno en ausencia de señales co-estimuladoras o en presencia de citocinas inhibitoras. Son TREG adquiridas e inhiben las células efectoras de forma dependiente del antígeno. (Flores, 2014,pp 459).

Figura 12.1.3.1.Activación del linfocito T-CD4<sup>+</sup> en su interacción con la célula presentadora de antígeno, mediante la influencia de tres señales que tienen lugar en la sinapsis inmunológica. Sucesión de señales y proteínas implicadas.

Fuente: Farmacología de la respuesta inmunitaria. Flores, Jesús., 2014. *Farmacología Humana*. pp 460.

#### **12.1.4. Activación de la respuesta inmune adaptativa: mecanismo para prevenir la autorreactividad.**

Cada célula inmunosupresora debe controlar su propia activación. Las células de la respuesta innata tienen los receptores adaptados a reconocer únicamente patrones moleculares microbianos, por ende el riesgo de un proceso autorreactivo es mínimo. De todos modos de forma indirecta estas células participan en los procesos inflamatorios participando en las fases efectoras o colaboradoras de las células T. (Flores, 2014, pp 461).

En la respuesta adaptativa el proceso de la diversidad en las Ig y en los TCR puede llevar a que se reconozcan autoantígenos con mayor o menor afinidad. La activación de la respuesta inmune depende en gran medida de los fenómenos que aparecen en la conexión entre el sistema inmune innato y el adquirido. La activación de los linfocitos T-CD4<sup>+</sup> consiste en tres señales que ocurren en la sinapsis inmunológica, zona de contacto entre las membranas de linfocito T y de la célula presentadora de antígeno. La activación de los linfocitos B es paralela a aquella de los linfocitos T. (Flores, 2014, pp 461).

La primera señal es la interacción entre el TCR y el antígeno y es la única de las señales que implica un reconocimiento específico. Paralelamente, en los linfocitos B la primera señal es el encuentro entre la Ig de membrana (su receptor) con el antígeno. (Flores, 2014, pp 461).

La segunda señal es clave para que se active la célula T. Consiste en la interacción entre las células T-CD4<sup>+</sup> y las células presentadoras de antígenos. Si las células presentadoras de antígenos no presentan las moléculas co-estimuladoras, los linfocitos T no se activan y quedan impedidos de transformarse en células efectoras. Los linfocitos B pueden activarse ante determinados antígenos con la estimulación de linfocito T o independientemente. (Flores, 2014, pp 461).

La tercera señal consiste en las señales por citocinas que son esenciales para poner en marcha la proliferación de los linfocitos. Además dirigen la diferenciación de las células T-CD4<sup>+</sup> en TH<sub>1</sub>, TH<sub>2</sub> y TH<sub>17</sub> y determinan la subclase de Ig que sintetizan los linfocitos B. (Flores, 2014, pp 461).

Las funciones de los TH según su fenotipo son las siguientes:

- TH<sub>1</sub>: se inducen por la presencia de interferón- $\gamma$ , producido por las células NK y IL-2 producida por los macrófagos o células dendríticas. Ocurren por las infecciones con virus o bacterias intracelulares. Los TH<sub>1</sub> potencian la actividad microbicida de los macrófagos por infecciones intracelulares y el de las células NK en respuestas antivirales y antitumorales.
- TH<sub>2</sub>: se producen cuando hay IL-4 producida por mastocitos, eosinófilos, basófilos o un subtipo de células T con marcadores de células NK. Producen ciertas citocinas para estimular a los eosinófilos y células B para la producción de anticuerpos (IgG e IgE). Respuesta frente a grande parásitos.
- TH<sub>17</sub>: se caracterizan por la IL-17 inductora de la producción de TNF- $\alpha$  por los fibroblastos. Esta célula dirige la respuesta inmune en infecciones por bacterias extracelulares y hongos. (Flores, 2014, pp 461).

#### **12.1.5. Migración de las células inmunocompetentes.**

Las células se mueven constantemente por todo el organismo para facilitar la interacción entre células específicas para un mismo antígeno. Los linfocitos y las células presentadoras de antígenos se concentran en los órganos linfoides secundarios. Una vez activadas migran hacia la zona donde se está desarrollando la reacción inflamatoria. (Flores, 2014, pp 462).

El éxito de la respuesta inmune se debe a la rápida concentración de células activadas donde es necesario. Las vías de movilización rápidas de estas células son la circulación sanguínea y la linfática aunque también se puede mover a través del intersticio de los diferentes tejidos. El movimiento de las células esta guiado por las quimiocinas, que ejercen el efecto de reclamo y por las de adhesión intercelular que posibilitan la automoción de las células a los distintos tejidos. (Flores, 2014, pp 462).

#### **12.1.6. Intervención farmacológica sobre el sistema inmunitario.**

El sistema inmunitario puede desencadenar múltiples enfermedades por actuar en exceso o por defecto. El fracaso de los mecanismos reguladores de la respuesta inmune genera enfermedades inflamatorias (autoinmunes) y reacciones alérgicas. En este caso se busca deprimir la activación de los elementos celulares participantes de la respuesta inmune para prevenir la enfermedad. Esta depresión se debe realizar lo más selectivamente posible para evitar el desarrollo de infecciones. (Flores, 2014, pp 462).

Otro caso importante en el cual se busca suprimir al sistema inmunitario es en los trasplantes de órganos o tejidos que son introducidos en el organismo para suplir la deficiencia de un órgano propio. El problema se encuentra en que el sistema inmunitario los reconoce como extraños y busca eliminarlos. En este caso se pueden utilizar los inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus. (Flores, 2014, pp 462).

Por el contrario a veces el organismo carece de recursos inmunitarios o en variedad suficiente o en la generación de células tumorales en su propio organismo. Esto se denomina inmunodeficiencia y se busca usar fármacos inmunoestimulantes para aumentar la respuesta inmunitaria de estas personas con sistemas inmunológicos deficientes. (Flores, 2014, pp 462-463).

## 12.2. Técnica quirúrgica y complicaciones post-trasplante.

La técnica quirúrgica fue primero descrita por Thomas Starzl en 1969 y desde ese día se ha ido mejorando. Hoy en día la técnica más utilizada se conoce como el trasplante hepático ortotópico (THO) ya que las técnicas auxiliares son cada vez más raras. Por definición la técnica consiste en el injerto, total o parte de un hígado, que se implanta en el lugar del hígado nativo implicando una hepatectomía del mismo seguida por una reimplantación del injerto mediante la confección de tres anastomosis venosas (vena cava inferior suprahepática, vena cava inferior infrahepática y vena porta), una anastomosis arterial (arteria hepática) y una biliar. La THO consiste en tres fases:

1. Fase 1: Implica la resección del hígado nativo, le hepatectomía del receptor.
2. Fase 2: Conocida como anhepática que se caracteriza por la ausencia anatómica y funcional del hígado. Hoy en día los riesgos se reducen conectando al paciente a un circuito de circulación extracorpórea para la interrupción del retorno venoso y la ausencia de la función hepática.
3. Fase 3: Conocida como neohepática donde ocurre la reconstrucción arterial y biliar.

(Chan, 2005).

### 12.3. Completitud de la historia clínica mediante la utilización de formulario estructurados.

El estudio fue realizado por Alan March, Eugenia Tejeiro, Ana Fajreldines, Itati Gutierrez, Alejandra Murano y Marcelo Pellizzari en el 2013 y se publicó en el 2014.

Introducción: hasta el año 2012, el ingreso de datos en la historia clínica del HUA se realizaba con una estructura mínima impuesta por el clásico esquema conocido como SOEP (Subjetivo, Objetivo, Evaluación y Plan). Si bien es cierto que el texto libre constituye el medio más expresivo para comunicar información relativa al paciente individual, la utilización de datos estructurados ha demostrado ser más eficiente para la completitud una HCC (Rosenblomm, 2011; Kripolini, 2007). A fin de estandarizar la información ingresada en la historia clínica computarizada (HCC) y conforme a los requerimientos de acreditación de la acreditación Joint Commission Internacional (JCI), se establecieron conjuntos mínimos de datos correspondientes a diferentes momentos del proceso clínico en formularios estructurados (FES).

Objetivos: estudiar del uso de formularios estructurados (FES) en la evaluación inicial de pacientes de la HCC en el contexto del proceso de acreditación por parte de JCI.

Materiales y métodos: se analizó la completitud de la información de una muestra aleatoria de HCC de pacientes ingresados por primera vez al hospital en tres períodos diferentes (pre-acreditación sin Fes 2011, pre-acreditación inmediata con Fes 2013 y post-acreditación con Fes 2014). Se analizó la evaluación inicial con sus cuatro tópicos: Subjetivo, objetivo, antecedentes y plan (SOEP). Se optó por un mecanismo simple (utilizado por otros autores), donde cada ítem subordinado recibió un puntaje de 1 a 3 según dicho ítem fuera relevado como completo (3), parcialmente completo (2) o ausente (1). Los datos fueron recolectados por dos observadores entrenados y un tercer observador que validó los datos de una muestra ad hoc. Se denominó completitud global al porcentaje medio de los cuatro tópicos en cada año y completitud de cada tópico al resultado de cada uno por separado con sus elementos.

Resultados: Se observó una completitud de: 74,3, 90 y 87,6 para subjetivo en los años 2011, 2013,2014 respectivamente, para objetivo: 0%, 94,3% y 85,7% para los mismos años, para antecedentes 0%, 85,9% y 60%, y para plan 0%, 85,6% y 38,6% en los mismos años respectivamente. Se observó una caída importante de la completitud de antecedentes y plan en el año 2014 contrario a las otras tendencias de los otros dos dominios. Se observó una diferencia significativa para los valores globales de completitud de la HC entre 2011 y 2013 ( $p=0,001$ ), 18,57 vs 69,66 y una diferencia no significativa entre 2013 y 2014 ( $p=0,43$ ), 68,66 vs 67,89%. La evidencia obtenida permite postular que el uso de formularios estructurados mejora



la completitud de una HCC. Dichos cambios se mantuvieron al cabo de un año, lo cual sugiere que las mejoras obtenidas no fueron un efecto provisorio del proceso de acreditación.

### 13. Bibliografía.

Abbas, Abul K. (2008). *Inmunología Celular y Molecular*. Ámsterdam, Holanda: EISavier.

AGC-Laboratorios de Medicina: Servicio de Inmunología. (2012). *Biblioteca de Pruebas*, pp. 76-77. Recuperado el 31 de mayo, 2015 de <http://www.hca.es/huca/web/contenidos/websdepartam/Cartera%20Laboratorios/Inmunologia.pdf>.

Amariles, Pedro., Giraldo, Newar Andrés., Faus, Maria José. (2007). Interacciones Medicamentosas: Aproximación para Establecer y Evaluar su Relevancia Clínica. *Medicina Clínica (Barcelona)*, Volumen 129, numero 1. Recuperado el 27 de agosto, 2015 de <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-interacciones-medicamentosas-aproximacion-establecer-evaluar-13106681>.

Associació Catalana de Malalts d'Hepatitis.(2015). *Trasplante de Hígado*. Recuperado el 24 de mayo, 2015 de <http://asscat-hepatitis.org/situacion-mundial-de-las-hepatitis/>.

Astell Pharma Inc. (2013). *A Study to Assess the Pharmacokinetics of a Modified-Release Tacrolimus Based Immunosuppression Regimen in Stable Liver Transplant Patients*. Recuperado el 31 de agosto, 2015 de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00282243?term=tacrolimus+liver+transplantation&rank=28&sect=X43r0156>.

Backman, L., Nicar, M., Levy, M., et al.(1994). FK506 Through Levels in Whole Blood and Plasma in Liver Transplant Recipients: Correlation With Clinical Events and Side Effects. *Department of Surgery, Baylo rUniversity Medical Center*. Recuperado el 20 de abril, 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7509516>.

Bates, DW., Miller, EB., Cullen, DJ., et al. (1999). Patient Risk Factors for Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. *Archives of Internal Medicine*, volumen 159, número 169, pp 2553-60. Recuperado el 18 de septiembre, 2015 de [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2855002](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2855002).

Bilbao, Itxarone., Margarit, Carlos. (2005). *La Inmunosupresión en el Trasplante Hepático (capítulo 48)*. Recuperado el 30 de agosto, 2015 de <http://www.cirugiasanchinarro.com/sites/default/files/gonzales48.pdf>.

Bioacademia. *Ensayos Inmunoenzimáticos <ELISA>*. Recuperado el 31 de mayo, 2015 de <http://www.bioacademia.com.mx/miembros/tecnologia/0003.html>.

Casola, Plinio D. (2011). Hipertensión Arterial Posterior a Trasplante de Órganos Sólidos Renal-Hepático-Cardiaco. *Insuficiencia Cardiaca*, volumen 6, número 2. Recuperado el 29 de abril, 2015 de [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1852-38622011000200005&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1852-38622011000200005&script=sci_arttext).

Chan, Carlos., Plata-Muños, Juan Jose., Franssen, Bernardo. (2005). Técnicas Quirúrgicas de Trasplante Hepático. *Revista de Investigación Clínica*, volumen 57, número 2. Recuperado el 24 de mayo, 2015 de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-83762005000200021](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000200021).

Davila, Carlos. (1993). *Educación Médica y Salud*, pp118. Recuperado el 31 de Mayo, 2015 de <http://hist.library.paho.org/Spanish/EMS/42033.pdf>.

European Medicines Agency (EMA). (2013). *Avdagraf: EPAR Product Information, Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto*. Recuperado el 28 de abril, 2015 de [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000712/WC500022234.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000712/WC500022234.pdf)

Flores, Jesús. (2014). *Farmacología Humana 6ta Edición*. Barcelona, España: Elsevier España, S.L.

Florman, S., Alloway, R., Kalayglu, M. et al. (2005). First MR Conversion of Stable Liver Transplant Patients from a Tice-daily Prograf-Based Regiment, a Once-Daily Modified Release Tacrolimus-Based Regimen. *Transplant Proc.*, volumen 3, numero 2, pp 1211-1. Recuperado el 29 de Abril, 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15848672?dopt=Abstract>.

Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba. (2012). *Tacrolimus*. Recuperado el 7 de Abril, 2015 de <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ResourceId=141#skipnavigation>.

Fundación Argentina de Trasplante Hepático. (2012). *Información Sobre Trasplantes*. Recuperado el 30 de agosto, 2015 de <http://www.fath.org.ar/index.php?page=donacion>.

Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biosanitaria en Andalucía Oriental- Alejandro Otero (FIBAO): Medicina Molecular. (2007). *ELISA*. Recuperado el 31 de mayo, 2015 de <http://medmol.es/tecnicas/28/>.

Haroon, Nivin., Sinhg, Atul., Bhar, Zeenat Yousuf. (2015). Tacrolimus Toxicity With Minimal Clinical Manifestations: A Case Report and Literature Review. *American Journal of Therapeutics* 0, 1–4, pp 3. Recuperado el 1 de septiembre, 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25730156>.

Hassan, Yahaya. (2010). Adverse Drug Events in Hospitalized Patients with Chronic Kidney Disease. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, volumen 48, número 9, pp 571-576. Recuperado el 18 de septiembre, 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20860910>.

Holloway, Kathleen., Green, Terry. (2004). *Comitès de Farmacoterapia: Guía Práctica*. Francia: Organización Mundial de la Salud. Recuperado el 28 de agosto, 2015 de <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s8121s/s8121s.pdf>.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). (2006). *Boletín de Farmacovigilancia: Conceptos Básicos en Farmacovigilancia*. Recuperado el 24 de agosto, 2015 de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19005es/s19005es.pdf>.

- Instituto Químico Biológico. (2014). *Notas Farmacológicas: Fármacos Inmunosupresores*. Recuperado el 30 de agosto, 2015, <http://www.iqb.es/farmacologia/notas/inmunosupresores.htm>.
- Junta de Andalucía. (2015). *El Hígado*. Recuperado el 27 de septiembre, 2015 de <http://www.juntadeandalucia.es/averroes/~29701428/salud/higado.htm>.
- Kershner, RP., Fitzsimmons WE. (1996). Relationship of FK506 Whole Blood Concentrations and Efficacy and Toxicity After Liver and Kidney Transplantation. *Fujisawa USA Inc*. Recuperado el 20 de abril, 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8878385>.
- March, Alan., Tejeiro, Eugenia., Fajreldines, Ana., et al. (2014). *Complejidad de la Historia Clínica Mediante la Utilización de Formularios Estructurados*. Universidad de Austral: Facultad de Ciencias Biomédicas. Buenos Aires: Argentina.
- MedlinePlus: Biblioteca Nacional de Medicina de EEUU. (2014). *Trasplante de Hígado*. Recuperado el 24 de mayo, 2015 de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003006.htm>.
- Medscape. (2015). *Tacrolimus (Rx): Drug Interactions*. Recuperado el 23 de Junio, 2015 de <http://reference.medscape.com/drug/prograf-astagraf-xl-tacrolimus-343207#3>.
- Ministerio de Salud Perú: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (2013). *Boletín de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia*. Recuperado el 25 de agosto, 2015 de [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10\\_2013\\_05.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10_2013_05.pdf).
- Moore, Keith.L., Dalley, Arthur.F. (2009). *Anatomía con Orientación Clínica 5ta Edición*. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana. Recuperado el 26 de agosto, 2015 de [https://books.google.com.ar/books?id=4ywjo9aQDt8C&printsec=frontcover&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.ar/books?id=4ywjo9aQDt8C&printsec=frontcover&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false).

- Nacif, Lucas Souto., David, André Ibrahim., Pinheiro, Rafael Soare., et al. (2014). An Analysis of Tacrolimus-Related Complications in the First 30 Days After Liver Transplantation. *Clinics (Sao Paulo)*, volumen 69, numero 11, pp 745-749. Recuperado el 19 de agosto, 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4255082/>.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2003). *Comités de Farmacoterapia: La seguridad de los Medicamentos*. Recuperado el 25 de agosto, 2015 de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.4.html>.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (1965). *Clasificación Internacional de las Enfermedades: Manual de la Clasificación Estadística Internacional de las Enfermedades, Traumatismos y Causas de Defunción*. Recuperado el 8 de septiembre, 2015 de [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70935/2/ICD\\_10\\_1968\\_v1\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70935/2/ICD_10_1968_v1_spa.pdf).
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2012). *Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos: Sistema de Notificación para el Público en General*. Recuperado el 24 de agosto, 2015 de <http://who-umc.org/graphics/24751.pdf>.
- Rodríguez-Peralvarez, M., Germani, G., Papastergiou, V., et al. (2013). Early Tacrolimus Exposure After Liver Transplantation: Relationship with Moderate/Severe Acute Rejection and long-term outcome. *Journal of Hepatology*, volumen 58, numero 2, pp 262-270. Recuperado el 19 de agosto, 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23023010>.
- Sádaba, B. (2006). Monitorización y Efectos Secundarios de los Inmunosupresores en el Trasplante. *Anales del sistema Sanitario de Navarra*, volumen. 29, suplemento 2, pp 207-218. Recuperado el 27 de marzo, 2015 de <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v29s2/original16.pdf>.
- Sanz, Ramón Gomez., Seguro, Carmelo Loinaz., et al. (2006). *Rechazo Agudo, Hiperagudo y Crónico en el Trasplante Hepático (capítulo 54)*. Recuperado el 30 de agosto, 2015 de <http://www.cirugiasanchinarro.com/sites/default/files/gonzales48.pdf>.

Schumock, Glen T., Thornton, John P. (1992). Focusing on the Preventability of Adverse Drug Reactions. *Hospital Pharmacy*, volumen 27, pp 538. Recuperado el 4 de septiembre, 2015 de <http://www.researchgate.net/publication/13178574>.

Secades, Cecilia Manzanares. (2000). *Monitorización de Fármacos Inmunodepresores. Interacciones Medicamentosas*. Recuperado el 27 de marzo, 2015 de <http://www.cirugiasanchinarro.com/pdf/libro/Gonzales49.pdf>.

Silva Jr, H.T., Yang, H.C., Abouljoud M., et al. (2007). One-Year Results with Extended-Release Tacrolimus/MMF, Tacrolimus/MMF and Cyclosporine/MMF in De Novo Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation 2007; 7:595-608*. Recuperado el 20 de abril, 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17217442>

STADA. (2013). *Ficha Técnica Tacrolimus*. Recuperado el 2 de abril, 2015 de <http://www.stada.es/sites/default/files/productos/ficha/Ficha-tecnica-Tacrolimus-STADA-EFG.pdf>.

*Tacrolimus*. (2015). Recuperado el 2 de abril, 2015 de <http://www.drugs.com/pro/tacrolimus.html>.

Tangiisuran, B., Gozzoli, MP., Davies, JG., Rajkumar, C. (2010). Adverse Drug Reactions in Older People. *Review Clinical Gerontology*, volumen 20, número 3, pp 246-259. Recueperado el 18 de septiembre, 2015 de <http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=7854148&fileId=S0959259810000171>.

The History of Vaccines. (2014). *El Sistema Inmunológico Humano y las Enfermedades Infecciosas*. Recuperado el 18 de agosto, 2015 de <http://www.historyofvaccines.org/es/contenido/articulos/el-sistema-inmunol%C3%B3gico-humano-y-las-enfermedades-infecciosas>.

The University of Chicago, Medicine. (2015). *Hígado: Anatomía y Funciones*. Recuperado el 25 de agosto, 2015 de <http://www.uchospitals.edu/online-library/content=S03769>.

U.S. Food And Drug Administration (FDA). (2009). *Prograf (Tacrolimus) Capsules and Injections*. Recuperado el 2 de abril, 2015 de [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/050708s027,050709s021lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050708s027,050709s021lbl.pdf).