



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

Hospital para el Niño Poblano

TESIS

**Perfil farmacocinético de 2 formulaciones de Tacrolimus,
Prograf® vs Limustin® en pacientes receptores de trasplante
renal. Estudio piloto.**

Para obtener el título de especialista en:

PEDIATRIA

Presenta:

YESENIA HERNÁNDEZ TORRES

Asesores:

Dra. Lizeth Anahy Valle Noriega

Nefróloga pediatra

Mc. Maricruz Gutiérrez Brito

Maestra en ciencias



Diciembre 2021, Puebla, Puebla



Vo. Bo.

Dra. Lizeth Anahy Valle Noriega

Nefróloga pediatra

Asesora de Tesis

Vo. Bo.

Mc. Maricruz Gutiérrez Brito

Maestra en ciencias

Asesora de Tesis

Dra. Yesenia Hernández Torres

Residente de tercer año de pediatría

Hospital para el Niño Poblano

DEDICATORIA

Con todo mi amor a mi hermosa madre, por darle razón a mi vida, por creer en mi capacidad y nunca dejarme vencer, sin ti no lo habría logrado, siempre me apoyaste en los momentos mas difíciles de mi educación. Tu bendición a lo largo de mi vida me ha protegido y me lleva por el camino del bien. Todo lo que soy es gracias a ti. Por todo esto y mas, te doy mi trabajo en ofrenda por todo el amor y la paciencia que me has brindado.

Te amo mamá.

AGRADECIMIENTOS

Dios, tu amor y bondad no tienen fin. Me permites sonreír ante todos mis logros que son resultado de tu infinita bendición.

Quiero agradecer a mi hermana Alejandra Torres por estar presente no solo en esta etapa tan importante en mi vida, sino en todo momento de mi carrera siempre impulsándome a seguir adelante. Eres uno de los cimientos en mi vida para la construcción de mis logros profesionales. Fuiste mi motivación mas grande para concluir este proyecto de tesis.

A mi amado esposo Daniel Trigueros por acompañarme en esta etapa de mi vida llamada residencia, por tu sacrificio y esfuerzo durante esta fase de nuestras vidas, tu afecto y cariño me ayudaron a continuar en los momentos mas turbulentos, te agradezco por ayudarme a encontrar el lado dulce en lo amargo. Este proyecto no fue fácil, pero estuviste a mi lado motivándome a creer en mi capacidad para poder lograr terminarlo juntos.

A mi abuelita Marthita por enseñarme a ser una guerrera y jamás rendirme.

A mis asesoras la Dra. Anahy y Dra. Maricruz por que gran parte de los conocimientos que hoy poseo los he adquirido gracias a la dedicación y esfuerzo que ustedes realizaron para este trabajo de tesis. Gracias por su motivación.

INDICE

ABREVIATURAS	6
RESUMEN	8
INTRODUCCION	9
ANTECEDENTES GENERALES	10
ANTECEDENTES ESPECIFICOS	20
PANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
PREGUNTA DE INVESTIGACION	24
JUSTIFICACION	25
OBJETIVO GENERAL	26
OBJETIVO ESPECIFICO	26
METODOLOGIA	27
• INTERVENCION	28
• ANALISIS ESTADISTICO	29
BIOETICA	30
RESULTADOS	31
• GRAFICA DE RESULTADOS	32
• TABLA DE RESULTADOS	33
DISCUSION	34
CONCLUSIONES	35
REFERENCIAS	36
ANEXOS	41

ABREVIATURAS

CDR: Regiones Determinantes de Complementaridad

CENATRA: Centro Nacional de Trasplante

CINVESTAV: Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional

CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

CMN: Centro Medico Nacional

CMV: Citomegalovirus

CPR: Células Presentadoras de Antígenos

ERC: Enfermedad Renal Crónica

ERCT: Enfermedad Renal Crónica Terminal

GODT: Global Observatory on Donation and Transplantation

GM-CSF: Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos-Macrófagos

HLA: Antígeno Leucocitario Humano

HNP: Hospital para en el Niño Poblano

HNP: Hospital Infantil de México

IFN-g: Interferon Gamma

IL: Interleucina

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

NAPRTCS: Norteamericano Renal Pediátrico de Ensayos y Estudios Colaborativos

NF-AT: Factor Nuclear de células T activadas

OMS: Organización Mundial de la Salud

PFH: Pruebas de Función Hepática

Post-THO: Post-trasplante

SSA: Servicios de Salud

TCR: Receptor de Células T

TH: T helper

TRDVR: Trasplante renal de donador vivo relacionado

VFG: Velocidad de Filtración Glomerular

TRDC: Trasplante renal de donador cadavérico

TRDVER: Trasplante renal de donador vivo emocionalmente relacionado

T-T: Termino-terminal

UNAV: Universidad Navarra

USD: Dólares Estadounidense

USG: Ultrasonografía

RESUMEN

Justificación: El trasplante renal es el tratamiento de elección para la enfermedad renal crónica terminal y es practica frecuente en esta institución lo que conlleva a tener una mejora en la calidad de vida de un gran numero de niños, por lo anterior es de vital importancia el uso adecuado de la terapia inmunosupresora, esto para la sobrevida del injerto. Una inadecuada inmunosupresión conlleva a fracaso del injerto con rechazo y perdida del mismo, así como a procesos infecciosos subsecuentes.

Por lo anterior es importante realizar un estudio retrospectivo acerca de la eficacia de la inmunosupresión en estos pacientes, comparando los niveles sericos de Tacrolimus en dos de sus presentaciones, con la finalidad de brindarnos información acerca de la correcta inmunosupresión posterior al trasplante renal.

Objetivo: Conocer el perfil farmacocinético de 2 formulaciones de Tacrolimus, Prograf® vs Limustin® pacientes receptores de trasplante renal en situación estable, en el Hospital para el Niño Poblano durante el periodo del 1° de febrero de 2018 al 1° de junio del 2021.

Método: Para realizar este estudio se identificaron a 2 pacientes quienes se encuentra en tratamiento con Prograf® y 2 pacientes quienes se encuentra con Limustin®, quienes se citaron en el servicio de Nefrología del Hospital para el Niño Poblano y se tomaron las determinaciones séricas cada 2 horas, iniciando a las 6:00 y dando por concluida la recolección a las 18:00 horas, posteriormente se enviaron a Laboratorios Ruiz para su análisis.

Resultados: de los 4 pacientes quienes se incluyeron en este estudio, 2 que estuvieron en tratamiento con tacrolimus de la marca Prograf® mantuvieron níeveles séricos mas estables y siempre por arriba de 5ng/ml, y los 2 pacientes que estaban en tratamiento con tacrolimos genérico Limustin® nunca alcanzaron niveles séricos por arriba de 4ng/ml.

INTRODUCCION

El trasplante renal continúa siendo el tratamiento de primera elección en todos los pacientes que se encuentran en un estadio final de insuficiencia renal crónica, en comparación con las otras formas de terapia sustitutiva de la función renal, ya que sigue el trasplante promueve tener una mejor calidad de vida sobretodo en la edad pediátrica, así como provee la reinstalación de una vida útil y productiva. ¹

A pesar de los avances conseguidos y el constante conocimiento de la histocompatibilidad, nos encontramos con que la principal barrera para preservar el injerto sigue siendo la respuesta inmune frente al órgano trasplantado. ²

ANTECEDENTES GENERALES

La historia del trasplante renal inicia con el primer trasplante renal exitoso que se realizó en una pareja de gemelos monocigotos en Estados Unidos, sin embargo previo a este trasplante se realizaron múltiples intentos experimentales que iniciaron desde 1940, años en los que observaron que el éxito del trasplante dependía del fenómeno inmunitario, esto lo dieron a conocer como la reacción biológica que se caracteriza por la presencia de un antígeno que es capaz de provocar en el organismo la aparición de anticuerpos.³ Posterior a estos avances en la medicina y los avances quirúrgicos se desarrollaron nuevos fármacos inmunosupresores que hicieron posible y continúan haciendo posible llevar a cabo la supervivencia del injerto ya trasplantado.³

Ahora bien en México el primer trasplante renal exitoso se realizó durante el año de 1963 en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), este procedimiento se llevó a cabo con el riñón donado por la hermana de la paciente, el procedimiento se hizo en el Hospital General del Centro Médico Nacional Siglo XXI, esto realizado por el Dr. Federico Ortiz Quezada, quien marco el inicio de una era en los programas de afiliación esto con la finalidad de consolidar los procesos para seguir realizando este tipo de procedimientos.⁴

El Hospital Infantil de México Federico Gómez publicó en el 2015 en su boletín médico un artículo de investigación en donde reportaron la prevalencia de la enfermedad crónica en niños aparentemente sanos con algún familiar en terapia sustitutiva de la función renal en donde encuentran que en 2008 se estimó que por cada 1,000,000 se encontraban en tratamiento sustitutivo de la función renal 9 pacientes, en un rango de edad entre 4 a 18 años. Hablando de la etiología de la ERC, es importante de tener en cuenta que difiere entre las diferentes etapas de la edad pediátrica y aun mucho más en comparación con la edad adulta. En la edad pediátrica las alteraciones estructurales del tracto urinario y las glomerulopatías son las más frecuentes, mientras que en los adultos las principales causas son diabetes mellitus e hipertensión arterial.⁵

En nuestro país no encontramos información acerca de la prevalencia de las primeras etapas de la ERC, ya que en el periodo de la niñez siguen mostrándose pacientes asintomáticos. Indagando con profundidad encontramos datos sobre la epidemiología de la ERC a partir de que se encuentra con una ERCT y que requieren algún tipo de terapia sustitutiva de la función renal para mantener la vida. En algunos estudios se ha propuesto que la ERT en etapas tempranas excede por más de 50 veces a la cantidad de pacientes en ERCT. ⁶

En cuanto a la mortalidad de pacientes con ERCT en el 2017 se reportó que mueren 51.4 pacientes por cada 100 mil habitantes en México. ⁶

Otro dato importante a tener en cuenta es que la ERC en México tiene un gran impacto en el gasto anual de salud, sobre todo en las instituciones gubernamentales, así como en la economía familiar, en el 2017 se estimó que el gasto anual promedio por persona para esta patología es de 8,966 USD en la secretaria de salud y de 9,091USD en el IMSS. ⁶

En el Hospital del Niño Poblano del año 2018 al 2021 tenemos 91 pacientes con enfermedad renal crónica terminal por múltiples etiologías, de los cuales 7 se han trasplantado.

INCIDENCIA DE TRASPLANTE

Actualmente los datos señalan un aumento importante en la actividad del trasplante a nivel mundial, mismos datos que coinciden con las incidencias que se encuentran publicadas en nuestro país.

A nivel mundial reportó el Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT) que en el año 2016 se realizaron 135,860 trasplantes de órgano sólido teniendo como el más frecuente el de riñón. Este dato nos lleva a analizar que hubo un aumento entre el año 2015 al 2016 del 7.2% de los pacientes trasplantados en el mundo. ⁷

En nuestro país el Centro Nacional de Trasplante (CENATRA) en su informe anual del año 2020, reporta un total de 7012 trasplantes renales del año 2018 al 2020, los cuales se distribuyeron de la siguiente manera: en el 2018 con un total de 3121, en el 2019 una cifra de

2986 y en el 2020 un total de 905, esta última cifra se vio significativamente disminuida derivado de la pandemia por COVID-19, ya que los programas de donación y trasplante han reportado un decremento en la incidencia del trasplante sobretodo en el año 2020.⁸

Así también el CENATRA en mismo informe reporta que de la cifra de trasplantes obtenidas del 2018 al 2020 que fueron un total de 7012 fallecieron 2191 los cuales se distribuyeron de la siguiente forma: en el 2018 fallecieron 985 que corresponde al 31%, en el 2019 fallecieron 926 que de igual manera corresponde al 31% y por último en el 2020 fallecieron 280 que también corresponde al 31%, por lo que se concluye que esta es la cifra de mortalidad por año en México, esto último debido a múltiples causas.⁸

Hablando por entidades federativas de nuestro país, el estado que se encuentra en primer lugar con más trasplantes en el año 2020 es la Ciudad de México con 259, seguido por Jalisco con 209 y en tercer lugar San Luis Potosí con 56 trasplantes, en mismo año Puebla se mantiene en el sexto lugar con 44 trasplantes.⁸

En el tema de tipo de instituciones que realizaron este total de trasplantes en el 2020 se encuentra que el 48% (429) se realizaron en instituciones de Seguridad Social, el 32% (292) se realizaron por medio privado y el 20% (284) se realizó en instituciones Públicas.⁸

En el Hospital para el Niño Poblano en el periodo del 2018 al 2021 se realizaron 7 trasplantes renales, de los cuales 4 corresponden al sexo femenino y 3 al sexo masculino, con edades de 8 a 17 años, y actualmente 2 de ellos han fallecido, uno de ellos por trombosis de las yugulares y la otra paciente fue a consecuencia de complicaciones por LLA.

TIPOS DE TRASPLANTE

Existen diferentes tipos de trasplante, estos dependen del origen del injerto, se pueden clasificar de la siguiente manera:

- 1) Autoinjertos: cuando se trasplanta un órgano de un individuo en si mismo.
- 2) Isoinjertos: cuando se trasplanta entre individuos genéticamente idénticos.
- 3) Aloinjertos: cuando el trasplante es entre individuos de la misma especie.
- 4) Xenoinjertos: cuando el trasplante es entre individuos de especies diferentes.⁹

Así también existe otra clasificación, esta de acuerdo al tipo de donador renal:

- 1) Trasplante renal de donador vivo relacionado (TRDVR): este es cuando existe algún lazo de consanguinidad entre el donante y el receptor.
- 2) Trasplante renal de donador cadavérico (TRDC): este es cuando el donador es un paciente con muerte cerebral con las condiciones para donar.
- 3) Trasplante renal de donador vivo emocionalmente relacionado (TRDVER): algunas veces en este caso no existe alguna consanguinidad sin embargo son trasplantes que se realizan cuando existe algún compromiso emocional. ^{9,10}

INMUNOBIOLOGIA DE TRASPLANTE RENAL

El sistema de histocompatibilidad también conocido como Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) es el encargado de identificar las células del organismo y diferenciarlas de las extrañas, funcionando como una especie de documento de identidad de cada célula. Este sistema presenta un elevado polimorfismo genético que le permite identificar un gran número de combinaciones de estas moléculas y la posibilidad de que dos individuos tengan las mismas determinaciones antigénicas es extremadamente poco probable. Es importante señalar que los genes que codifican las proteínas que forman este sistema antigénico se encuentran ubicados en el cromosoma 6 y podemos observar 2 clases (clase I y II) con distintas funciones biológicas. Los de la clase I se especializan en presentar los péptidos procesados a los linfocitos T CD8 y se encuentran en las células nucleadas del organismo y las de la clase II se encargan de presentar antígenos como son los linfocitos B, macrófagos y las células dendríticas, así también estas últimas son encargadas de presentar a los linfocitos T CD4. ^{11, 12}

Cada gen del sistema HLA genera una proteína la cual es homogénea que se intercalan en algunas regiones y es polimórfica esta recibe el nombre de epítomos, cada uno de estos es específico para cada alelo, sin embargo, algunos alelos pueden compartir epítomos por este motivo se explican las relaciones que tienen entre sí determinadas especificidades y se debe tener en cuenta al momento de la interpretación de los estudios de anticuerpos en la selección de los donantes. ^{11, 12, 13}

Posteriormente se realiza el reconocimiento antigénico y activación de la respuesta inmunitaria, ya que solo en los casos de los gemelos con HLA idénticos se reconocerá a las células del injerto como propias, por lo que la puesta en contacto del paciente con el injerto que no sea idéntico activará el sistema inmunitario y reconocerá a las células como extrañas y procederá a su destrucción. Por lo que esta activación será mas intensa en cuanto mayor sea la disparidad inmunológica entre el donante y el receptor. Esto se traduce en que la sensibilización previa específica del receptor contra las células del donante puede dar lugar a un rechazo hiperagudo con la destrucción inmediata del injerto esto a través de mecanismos humorales en los que interviene la activación del complemento. ^{12, 13}

Una vez iniciada la destrucción del aloinjerto por el sistema inmune de quien es el receptor tendrá lugar en dos fases:

- a) Fase inicial o de reconocimiento o de inducción de la respuesta: en la que se reconoce a las células del injerto como extrañas.
- b) Fase efectora: en la que se activan los mecanismos de destrucción. ^{11,12, 13}

Continuando con el proceso de rechazo, las primeras células que se ponen en contacto con el injerto son las presentadoras de antígenos que pueden ser las células dendríticas, macrófagos y las células endoteliales, que van a procesar los aloantígenos del donante ensamblándolos junto con las moléculas del CMH del receptor en la superficie celular para que se presenten a los linfocitos T del receptor, esta se convierte en la señal principal del reconocimiento antigénico por la vía indirecta; ya que existe otra vía de reconocimiento directa que efectúa las fases iniciales y es responsable de rechazo agudo mientras que la indirecta de las fases tardías y de un rechazo crónico. ^{12, 13, 14}

Por ultimo se ha reconocido que existe un equilibrio entre las respuestas efectoras para la destrucción de injerto y las respuestas supresoras o reguladoras como es el caso de las células T reguladoras que son capaces de suprimir la respuesta inmune por diversos mecanismos de acción. ^{12, 13, 14}

RECHAZO EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

Aun cuando los avances en los últimos años han llevado a una mejora en el éxito del trasplante renal, el rechazo persiste siendo uno de los principales problemas al momento de llevar a cabo este procedimiento.¹⁵

Los factores que han contribuido a mejorar la supervivencia del injerto son múltiples, dentro de los más importantes son el uso de nuevas terapias inmunosupresoras, las transfusiones específicas previas al trasplante, estudios en los cuales se identifican de forma óptima la compatibilidad entre el donante y el receptor, así también la vigilancia estrecha con adecuada organización que se realiza al paciente, por último pero no menos importante el manejo multidisciplinario atenuando las complicaciones postrasplante.¹⁶

FISIOPATOLOGIA DEL RECHAZO

Se basa en el daño que se lleva a cabo por el proceso de isquemia-reperfusión, esto es lo que sucede a consecuencia del retorno del flujo sanguíneo al injerto después de horas de isquemia con lo que se incrementa el daño celular.

Como primera fase encontramos la hipoxia, fase en la que las células endoteliales renales del injerto se van a producir un aumento del tono microvascular y expresión de las moléculas de clase I, por consiguiente lesión de la membrana celular y depósitos de fibrina; así también en las células epiteliales habrá un aumento de superóxidos, alteraciones metabólicas y falla en la bomba Na/K ATPasa. Momentos después del desclampaje, la revascularización producirá lo siguiente: 1) activación del complemento, 2) atracción de linfocitos, 3) liberación de interleucinas, 4) presentación de antígenos a los órganos linfoides con lo que aumentará el desarrollo de necrosis y apoptosis, por lo anterior es por lo que se presenta la incidencia del rechazo agudo.

Por otra parte también los factores inmunológicos hacen que el injerto sea más susceptible a la lesión por isquemia. Si no se agregan más injurias (rechazo, nefrotoxicidad por fármacos, reducción del flujo por bajo gasto cardíaco o estenosis arterial, etc.) el cuadro suele resolverse en los primeros 7-14 días. Cuando estamos frente a un rechazo agudo eso nos predispone a mal pronóstico del injerto por lo que es una urgencia que debe detectarse y resolverse de inmediato.^{17, 18, 19}

TIPOS DE RECHAZO

Se presentan diferentes tipos de rechazos los cuales se clasifican según el tiempo en el que se presentan:

- **Hiperagudo:** este es de presentación inmediata en minutos o pocas horas posteriores a realizado el trasplante. Este generalmente se presenta en pacientes quienes ya presentan anticuerpos citotóxicos ya formados contra las células del injerto, siendo el órgano blanco el endotelio vascular.
- **Agudo:** esta es la presentación mas común del rechazo; tiene tiempo de presentación entre siete y diez días después del trasplante. Tiene en su fisiopatología la respuesta inmune celular.
- **Crónico:** este tipo de rechazo se presenta en forma de la tríada clásica de hipertensión, proteinuria y deterioro progresivo de la función renal.^{18,19}

INMUNOSUPRESORES

El uso de fármacos inmunosupresores ha llevado a terapias de combinación de los mismos, que han bajado significativamente las tasas de rechazo agudo. Los inmunosupresores usados para tratar el rechazo involucran a muchas clases de fármacos entre los que destacan los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A y tacrolimus), antimetabolitos (azatioprina y micofenolato de mofetilo), inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus), corticoesteroides (prednisona) y también últimamente se han usado anticuerpos anti células T (daclizumab y basiliximab) como terapia de inducción, es decir, una inmunosupresión intensiva, como parte del tratamiento inmunosupresor, inmediata al trasplante cuyo objetivo es evitar la reacción de rechazo agudo.¹⁹

TACROLIMUS

El tacrolimús es un fármaco de la familia de los macrólido que forma un complejo intracitoplasmático con una inmunofilina específica que es capaz de bloquear la actividad fosfatasa de la calcineurina, posteriormente bloquear la transcripción de diferentes genes de interleucinas como la IL2 entre otras. Así también interrumpe la activación y proliferación de

las células T y la síntesis de linfocitos T citotóxicos. De igual manera detiene el crecimiento y diferenciación de células B, al interferir la expresión de receptores de diferentes interleucinas como la IL4 y IL5.^{20, 21}

FARMACOCINETICA DE TACROLIMUS

ABSORCION

El tacrolimus puede encontrarse en formulaciones intravenosa, oral o tópica (ungüento), pero para su uso en el tratamiento o prevención de rechazo de injertos normalmente se opta por la formulación oral. El tacrolimus es un fármaco altamente lipofílico y esto contribuye a su muy variable absorción y es ésta la razón de que este fármaco requiera un metabolismo extenso antes de su depuración del cuerpo. Además la absorción se ve influenciada por la motilidad gastrointestinal. Generalmente, la biodisponibilidad es pobre de un promedio de aproximadamente 25%, pero puede oscilar de un 5% a 93% y en pacientes pediátricos se ha reportado una biodisponibilidad promedio de hasta $18.6\% \pm 13.7$ con un rango de 5.1 a 26.6%. La biodisponibilidad se ve reducida en presencia de alimentos, por esto se recomienda administrar en forma consistente ya sea en ayunas o con el mismo tipo de alimentos. El tacrolimus tiene un índice terapéutico estrecho de entre 5 a 10 ng/ml. En función del tiempo tras un trasplante de riñón el índice terapéutico se ha reportado de 10-15 ng/ml dentro de los meses 1-6, de 8-12 ng/ml dentro de los meses 6-12, y de 5-10 ng/ml después de los 12 meses post-trasplante. Además muestra amplia variación entre individuos en las concentraciones en sangre alcanzadas con una misma dosis. Los factores reportados a influir la farmacocinética de los inhibidores de la calcineurina incluyen el tipo de trasplante (riñón, hígado, corazón, etc.), la función hepática y renal, el uso de medicamentos concomitantes tales como corticoesteroides, el tiempo post-operatorio, edad y raza del paciente, hematocrito y concentraciones de albúmina, ingesta de alimentos y niveles de expresión de enzimas CYP3A y glicoproteína P.^{21, 22}

DISTRIBUCION

El tacrolimus se distribuye en la mayoría de los tejidos. Atraviesa la placenta y se puede incluso llegar a encontrar en la leche materna en niveles similares a los reportados en plasma. En sangre, el tacrolimus se une en mayor parte a los glóbulos rojos y, en el plasma, más del 98% se une a proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la albúmina y a la α 1-glicoproteína.^{20, 21, 22}

METABOLISMO

Los citocromos CYP3A4 y CYP3A5 son las principales enzimas responsables del metabolismo del tacrolimus, siendo la hidroxilación y desmetilación las principales rutas metabólicas. La proteína funcional CYP3A4 se encuentra en hígado e intestino delgado de todos los individuos, pero solo algunos individuos expresan niveles significativamente altos de la proteína funcional CYP3A5. Ésta se encuentra en hígado, intestino delgado y riñones de expresadores de CYP3A5.^{20, 21, 22}

La glicoproteína P es un transportador de eflujo dependiente de adenosin trifosfato localizado sobre la membrana externa de varios tipos de células entre ellas los hepatocitos y células epiteliales de los enterocitos del intestino. Debido a su localización anatómica este transportador ayuda a proteger al cuerpo contra xenobióticos tóxicos, pero también actúa contra algunos fármacos como el tacrolimus, por medio de excreción activa de estos compuestos fuera de las células y dentro del lumen intestinal, la bilis y orina, previniendo que alcancen el torrente sanguíneo.^{20, 21, 22}

ELIMINACION

Se han detectado por lo menos 15 metabolitos producto de la degradación del tacrolimus, siendo los principales el 13-O-desmetil y 15-O-desmetil tacrolimus; de ellos más del 95% son eliminados por la ruta biliar, mientras que la excreción urinaria aporta un promedio de 2.4% de la eliminación del tacrolimus. La semivida de eliminación varía de 12-19 horas, aunque hay quienes la han reportado de 12-35 horas.^{20, 21, 22}

INDICACIONES DE TACROLIMUS

Este medicamento es utilizado para la prevención del rechazo agudo al injerto, se administra acompañado de esteroides y ácido micofenólico. La dosis con la que se inicia el manejo es de 0.1 a 0.2mg/kg, posteriormente se ajustará la dosis en función de las concentraciones sanguíneas, ya que se recomienda mantener niveles séricos previo a las dosis entre 8 y 12ng/ml este en el periodo de inducción, y después entre 4 y 8ng/ml, si se emplean anticuerpos de inducción se pueden iniciar con niveles séricos entre 4 a 8 ng/ml. ^{20, 21, 22}

FARMACOCINETICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Hablando específicamente de la inmunosupresión con tacrolimús en pacientes pediátricos la North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies en el año 2010 utilizó tacrolimús en 47% de los pacientes con trasplante renal en edad pediátrica y posteriormente su uso fue en aumento ya que se observó una disminución importante en el rechazo agudo en pacientes entre 6 a 12 años, por lo que observaron que el uso de tacrolimús está relacionado con disminución de la incidencia de este tipo de rechazo. ²³

Es importante mencionar que en la mayoría de los estudios reportados se muestra una variabilidad de la farmacocinética entre la población pediátrica y adulta, la explicación posible son los cambios de varios parámetros fisiológicos como pH gástrico, tiempo de vaciamiento gástrico, tiempo de tránsito intestinal, grasa corporal, composición de agua y niveles de proteínas plasmáticas esto hace que las dosificaciones sean diferentes entre la edad pediátrica con la finalidad de alcanzar los niveles séricos óptimos para una adecuada inmunosupresión; por otra parte se han estudiado las rutas enzimáticas de los sistemas del citocromo P 450 y estas se encuentran inmaduras en la etapa de los primeros meses de vida y necesitan 6 a 12 meses para alcanzar una adecuada actividad metabólica por lo que a esas edades en promedio contribuye significativamente a la gran variabilidad interindividual en la velocidad de eliminación en pacientes pediátricos. ²³

ANTECEDENTES ESPECIFICOS

En México se han realizado estudios similares a este en donde comparan marcas diferentes de tacrolimús entre genéricos e innovadores, en los que se han reportado que no son bioequivalentes a la marca innovadora que es Prograf®, sin embargo, algunos estudios concluyen que aunque no presentan la misma bioequivalencia algunos estudios han demostrado eficacia al aumentar las dosis y seguridad para la uso.

El Dr. G. Castillo y Dr. A. Rossano del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar el motivo de rechazo de trasplante a los 4 meses postrasplante hepático ya que observaron a un paciente femenino de 54 años de edad, trasplantada de hígado por cirrosis biliar primaria en quien se realizó inducción con basiliximab y una terapia inmunosupresora de mantenimiento con prednisona, mofetil micofenolato y tacrolimús. Posteriormente se realizaba seguimiento semanal durante los primeros 3 meses y después cada 2 semanas, durante este proceso los niveles sericos de tacrolimuso con marca innovadora de mantenían entre 7.4 a 10.7 que son las metas después del trasplante (4 a 8ng/ml). Pasando las semanas la paciente sin notificación a su medico tratante cambio a una marca genérica de tacrolimús. En la siguiente semana observaron que inicio con ictericia conjuntival y colestasis, por lo que deciden la medición de niveles sanguíneos de tacrolimús los cuales de encuentra en 2.7ng/ml previos de 7.4 ng/ml (siendo los óptimos entre 4 a 8ng/ml) esto con la misma dosificación. ²⁴

Debido a estas manifestaciones clínicas iniciaron la búsqueda de causas predisponentes a rechazo como la forma de administración, corroboraron las dosis ponderales, la ingesta con otros medicamentos, alteraciones gastrointestinales o de mal absorción las cuales fueron descartadas, de igual manera se realizaron estudio de imagen para valorar el flujo sanguíneo adecuado al injerto, abordaron patologías infecciosas como CMV y únicamente se encontró el cambio de formulación de tacrolimús.

Se ingresa para manejo hospitalario con bolos de metilprednisolona y se cambia a formulación innovadora de tacrolimús y se egresa con recuperación clínica así como mejoría de la función hepática evidente y con niveles sericos de tacrolimús de 22 ng/ml. ²⁴

Otro estudio realizado en el Departamento de Farmacocinética Clínica, Hospital Infantil J.P. Garrahan, Buenos Aires. Argentina, en donde monitorizaron los niveles séricos de Tacrolimus durante el intercambio de marcas comerciales (innovador Prograf® vs genéricos) para valorar la eficacia de ambos fármacos en pacientes pediátricos trasplantados. Estudio que tuvo como objetivo la evaluación de la seguridad y eficacia del tratamiento con inmunosupresión con tacrolimus genérico, esto en pacientes pediátricos trasplantados renales en la etapa de mantenimiento. Realizaron este estudio al hacer el intercambio entre dos formulaciones ya que los pacientes se encontraban en tratamiento con la marca innovadora y realizaron el cambio a una marca genérica, midieron las concentraciones séricas de tacrolimus, parámetros de laboratorio y valorar las características clínicas antes y después del intercambio. Llevaron a cabo el análisis estadístico en el test de muestras pareadas de Wilcoxon. Se incluyeron un total de 10 pacientes pediátricos con diferentes tipos de trasplantes entre ellos renal, hepático, cardíaco y de células hematopoyéticas. Monitorizaron la ingesta de la misma dosis de genérico y de innovador con dosis ponderales de 0.07mg/kg. Realizaron un seguimiento terapéutico de tacrolimus según las recomendaciones intenciones para el uso de la inmunosupresión en la edad pediátrica esta sujeta a conversión entre marcas genérica e innovadora que están a la venta en Argentina. En este estudio observaron que si hubo variabilidad en los niveles séricos disminuyendo las cifras posterior al cambio entre el innovador y el genérico, sin embargo los parámetros de laboratorio de la función renal y hepática no cambiaron con la conversión de las marcas, por lo que concluyeron que la sustitución entre marcas de tacrolimus fue segura y no interfiere con la eficacia del tratamiento inmunosupresor, aunque la biodisponibilidad no es la misma no encontraron eventos adversos, rechazo agudo, muerte o pérdida del injerto durante el periodo estudiado.²⁵

De igual manera en en la Revista Medica Chilena Vol. 148 en el mes de abril del 2020, se publico un estudio en donde la finalidad era estimar el ahorro hospitalario realizando el reemplazo del tratamiento inmunosupresion con tacrolimus generico en pacientes receptores de trasplante renal. Este estudio se realizo con un total de 57 pacientes adultos receptores de trasplante renal en condiciones estables, esto se realizo cambiando el tratamiento de tacrolimus de la marca Prograf®, por una genérica Cidimus®, en dosis confirmadas 1:1, con

el seguimiento del control por 8 meses, tiempo en el que se registraron todos los procedimientos realizados así como estudio de laboratorios. Este estudio utilizó la tasa de filtración glomerular con mediciones constantes de creatinina sérica como la herramienta segura para valorar el funcionamiento del injerto, con la premisa de que se le realizaría biopsia renal a aquel que tuviera una caída de la tasa de filtración glomerular. Este estudio tuvo como resultados que de los 57 pacientes que fueron analizados durante todo el periodo observaron importante variabilidad entre predosis, así también identificaron que el reemplazo del Prograf® por el Cidimus® como producto genérico se asoció a una pérdida monetaria significativa. Esto debido a que a pesar de que los precios de los productos genéricos son menores, se estimaron costos elevados por los seguimientos médicos, la monitorización constante, la vigilancia estrecha con toma de laboratorios, estudios de imagen y procedimientos médicos, estos aumentaron el gasto hospitalario durante todo el estudio; así también incluyeron dentro de los gastos el tratamiento de complicaciones eventuales entre ellos toxicidad por fármacos, infecciones recurrentes y rechazo agudo. Por lo anterior concluyeron que no recomiendan el reemplazo de dichos medicamentos.²⁶

En el Departamento de Farmacología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” se realizó un análisis Farmacocinética Poblacional de Tacrolimus en Pacientes Pediátricos con Trasplante Renal; este estudio tuvo como objetivo desarrollar un modelo farmacocinético poblacional de tacrolimus en una población pediátrica y demostrar la influencia de diferentes covariables como el tipo de formulación sobre sus propiedades farmacocinéticas. Obtuvieron a 53 receptores pediátricos de trasplante renal quienes estaban recibiendo la formulación innovadora de tacrolimus dos veces al día. Diferentes características como demográficas, datos clínicos, interacciones de fármacos, polimorfismos genéticos, dosis de tacrolimus administrada y tipo de formulación, fueron probadas en busca de efectos covariables significativos sobre la farmacocinética de tacrolimus. Se propuso un calculador de la dosis óptima basado en el modelo farmacocinético poblacional final seleccionado.²⁷ en este estudio observaron que uno de los genéricos, Limustin®, muestra concentraciones normalizadas a la dosis marcadamente más bajas que el resto de las formulaciones. Un modelo de dos compartimentos con absorción y eliminación de primer orden describió los perfiles farmacocinéticos de tacrolimus en la población estudiada.²⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El rechazo continúa siendo uno de los principales problemas existen, esto por múltiples causas entre las más importantes son el uso de adecuadas drogas inmunosupresoras por lo que la principal meta en el trasplante renal es optimizar la tolerancia inmunológica del injerto. A pesar de los avances de investigación el trasplante sigue requiriendo del uso de medicación inmunosupresora para evitar el rechazo, por lo tanto, esta debe asegurarse sea de buena calidad, confinando los niveles sericos adecuados con la finalidad de optimizar el trasplante evitando cualquier tipo de rechazo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el perfil farmacocinético de 2 formulaciones de Tacrolimus, Prograf® vs Limustin® en pacientes receptores de trasplante renal en situación estable?

JUSTIFICACION

El trasplante renal es el tratamiento de elección para la enfermedad renal crónica terminal y es practica frecuente en esta institución lo que conlleva a mejorar la calidad de vida de una gran cantidad de niños, por lo que el uso de terapia inmunosupresora es vital para la sobrevivida del injerto. Una inadecuada inmunosupresión conlleva a fracaso del injerto con rechazo y perdida del mismo, así como a procesos infecciosos subsecuentes.

Por lo anterior es importante realizar un estudio retrospectivo acerca de la eficacia de la inmunosupresión en estos pacientes, comparando los niveles serios de Tacrolimus en dos de sus presentaciones, con la finalidad de brindarnos información acerca de la correcta inmunosupresión posterior al trasplante renal.

Por lo que es interesante saber si el uso de medicamentos genéricos o similares utilizados en este hospital es igual de efectivo que el tratamiento inmunosupresor original.

Por lo que los tratamientos de la Enfermedad Renal Crónica: Hemodiálisis, Diálisis peritoneal y Trasplante renal corresponden a un porcentaje elevado del gasto sanitario en cualquier país, sin embargo, el trasplante renal, supone, de producirse con éxito, la mejor de las soluciones para el paciente en cuanto a la calidad de vida y en cuanto a la reducción de gastos siempre y cuando se evite su rechazo.

OBJETIVO GENERAL

Conocer el perfil farmacocinético de 2 formulaciones de Tacrolimus, Prograf® vs Limustin® pacientes receptores de trasplante renal en situación estable, en el Hospital para el Niño Poblano durante el periodo del 1° de febrero de 2018 al 1° de junio del 2021

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer los niveles séricos de Prograf® por medio de su cinética
- Conocer los niveles séricos de Limustin® por medio de su cinética
- Describir la población de estudio

METODOLOGIA

Este estudio se realizo en el Hospital para el Niño Poblano, en el servicio de Nefrología Pediátrica en un periodo de 3 años comprendido del 1° de febrero de 2018 al 1° de junio del 2021, tratándose de un estudio comparativo entre 2 fármacos (innovador vs genérico), tipo retrospectivo tomando en cuenta una comparación previa realizada entre pacientes que se encuentra en tratamiento con Prograf® en comparación con los que se encuentra en tratamiento con Limustin® en el periodo comprendido de 2018 al 2021, longitudinal por que se hicieron mediciones a través del tiempo cada 2 horas durante 12 horas con un total de 7 determinaciones séricas, unicentrico al tratarse únicamente del Hospital para en Niño Poblano y homodemico al tratarse del mismo tipo de población pediátrica.

De los 7 pacientes se incluyeron en el estudio 4 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión: Pacientes menores a 18 años y d cualquier sexo, pacientes quienes hayan recibido el primer trasplante renal con más de 6 meses de evolución, que se encuentren en condición estable, sin modificación de la dosis de tacrolimus de 30 días previos en tratamiento con tacrolimus de 3 dosis/día y micofenolto, con o sin prednisona, en quienes no se tenga previsto inicio de una nueva medicación que interfiera con los valores de tacrolimus y por ultimo en todos los pacientes trasplantados renales a quienes se le realizo cinética de alguno de los medicamentos ya mencionados (Prograf® o Limustin®). Ver a anexo.

Se excluyeron 2 pacientes que cumplían uno de los criterios de exclusión que fueron haber presentado un episodio de rechazo agudo en los 6 meses previos, con filtrado glomerular menor de 25ml/min, que presentaran una gastroparesia o afección intestinal que puedan alterar la absorción de tacrolimus, pacientes trasplantados renales que no consuman estos tipos de inmunosupresores (Prograf® o Limustin®) y pacientes trasplantados renales que no firmen la hoja de consentimiento informado. Ver anexo.

Para realizar este estudio se identificaron a 2 pacientes quienes se encuentra en tratamiento con Prograf® y 2 pacientes quienes se encuentra con Limustin®, quienes se citaron en el servicio de Nefrología del Hospital para el Niño Poblano y se tomaron muestras séricas cada 2 horas, iniciando a las 6:00 y dando por concluida la recolección a las 18:00 horas, posteriormente se enviaron a Laboratorio Ruiz.

- **INTERVENCIÓN**

En ambas secuencias los paciente se encuentra en tratamiento con cada una de las formulas de tacrolimus mediante un factor de conversión mg a mg de la dosis total diaria de 1:1 para Prograf®-tacrolimus y Lismustin®-tacrolimus, no se permito modificar la dosis de tacrolimus, micofenolato y/o prednisona a lo largo del estudio. La hora de la toma de la medicación fue asignada previamente y se mantuvo constante realizando un estudio farmacocinetico con muestras de sangre a lo largo de 12 horas. La adherencia de los pacientes se corrobora mediante:

- a) recuento de pastillas
- b) revisión de toma de pastilla
- c) toma de muestra correspondiente al horario establecido

Este es un estudio farmacocinético retrospectivo comparativo con dos secuencias de tratamiento que compara las dos formulaciones de tacrolimus en pacientes estables tras trasplante renal. Tomando como población de estudio a todos los pacientes trasplantados renales a quienes se le realizo la cinética de dichos medicamentos.

Se trata de un estudio de farmacocinetica, es un ensayo clínico en voluntarios, a los que se administra el medicamento genérico o el innovador de referencia, separados por un periodo de lavado de más de 3 veces el tiempo de vida media. Durante el estudio se toman muestras seriadas de sangre para construir una curva tiempo-concentración plasmática del principio activo. Ver anexo.

Se evaluaron los siguientes parametros: Concentracion maxima que es la mayor concentracion de un medicamento en sangre, despues de administrar una dosis.²⁸ Tiempo en alcanzar la concentracion maxima que es el tiempo expresado en minutos que indica el momento en el que el farmaco alcanza su concentracion maxima en sangre.²⁸ Concentracion minima que es la menor concentracion de un medicamento en sangre, despues de administrar una dosis.²⁸

- **ANALISIS ESTADISTICO**

Se realiza un análisis descriptivo de la farmacocinética en una grafica en Excel en donde se capturaron todos los datos encontrados en este estudio.

BIOETICA

Este estudio se realizo bajo los lineamientos de bioética de acuerdo a las buenas practicas clínicas (norma de bioética), firma de consentimiento informado no otorgamos medicamentos el paciente elige voluntariamente el medicamento dependiendo la facilidad económica para su adquisición, únicamente autorizaron las tomas de muestras cada 2 horas durante 12 horas en el servicio de Nefrología del Hospital para el Niño Poblano.

Niños mayores de 8 años firmaron un asentimiento.

RESULTADOS

En la siguiente grafica podemos observar que en la región superior encontramos la distribución de los 4 pacientes en quienes se les midieron los niveles sericos de tacrolimus y quienes fueron incluidos en el estudio, en la región lateral izquierda se encuentran los parámetros de niveles séricos y en la región basal se encuentran los horarios de cada una de las determinaciones.

En la línea azul que representa al paciente 001, quien se encuentra en tratamiento con tacrolimus de la marca Prograf®, podemos observar que alcanzo la concentración máxima obteniendo 6ng/ml, en un tiempo de 720 minutos posterior del inicio del medicamento, con una concentración mínima de 4.2ng/ml.

En la línea amarilla se representada por el paciente 002, quien de igual manera se encuentra en tratamiento con tacrolimus de la marca Prograf®, alcanzo la concentración máxima de 7.3ng/ml, esto en un tiempo de 600 minutos posterior al inicio del estudio, con una concentración mínima de 3.5ng/ml.

En la línea roja que es representada por el paciente 003, en tratamiento con tacrolimus de la marca Limustin®, alcanzo la concentración máxima de 4ng/ml, esto en un tiempo de 360 minutos, posteriormente con tendencia a la disminución, encontrando una concentración mínima de 2.1ng/ml.

En la línea verde que esta representada por el paciente 004, quien se mantiene en tratamiento con tacrolimus de la marca Limustin®, alcanzo la concentración máxima de 3ng/ml, en un tiempo de 120min, oscilando en estas cifras sin aumento progresivo del mismo, con una concentración mínima de 2.1ng/ml.

GRAFICA DE RESULTADOS

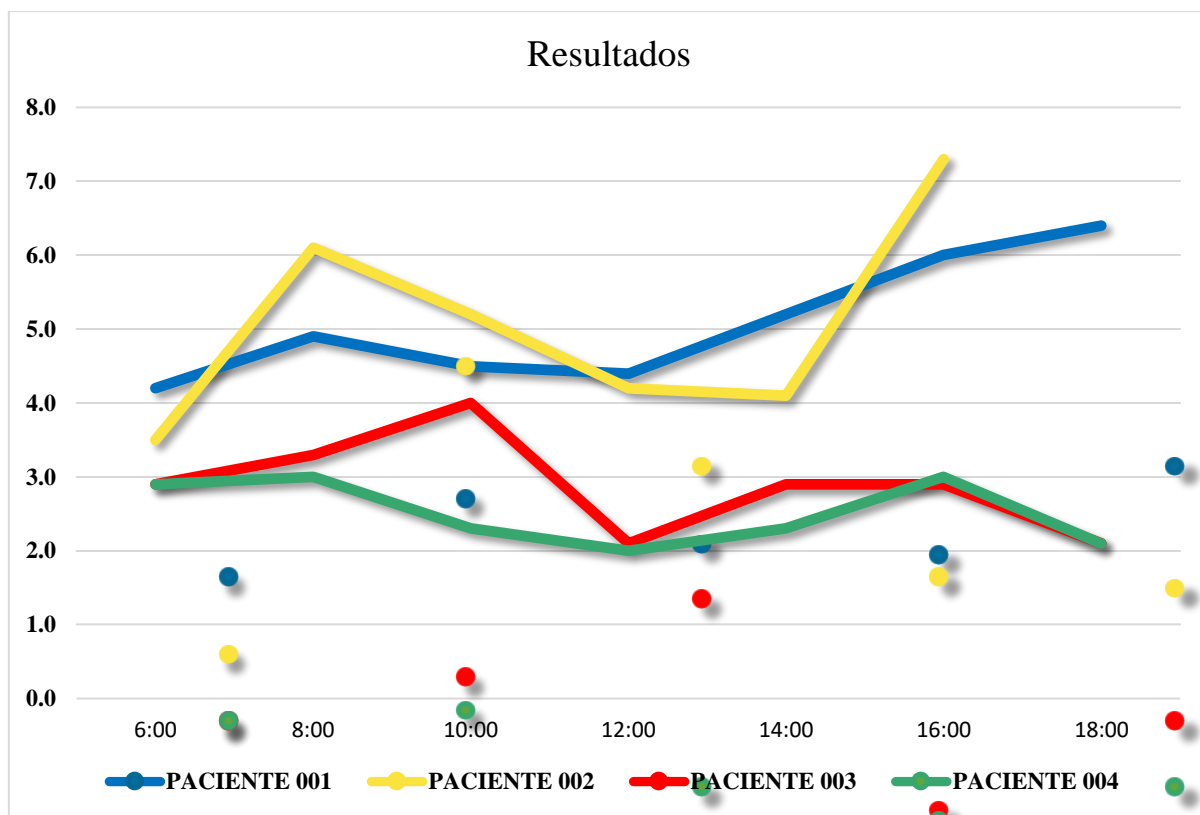


Fig. 1 Grafica de tiempo-concentración del medicamento en sangre. Línea azul representa paciente 001, en tratamiento con Prograf®. Línea amarilla representa paciente 002 en tratamiento con Prograf®. Línea roja representa paciente 003, en tratamiento con Limustin®. Línea verde representa paciente 004, en tratamiento con Limustin®.

TABLA DE RESULTADOS

PACIENTE	6:00	8:00	10:00	12:00	14:00	16:00	18:00
Paciente 001	4.2	4.9	4.5	4.4	5.2	6	6.4
Paciente 002	3.5	6.1	4.2	4.2	4.1	7.3	7
Paciente 003	2.9	3	2	2	2.3	3	2.1
Paciente 004	2.9	3.3	2.1	2.1	2.9	2.9	2.1

Tabla 1. Tabla de resultados con niveles sericos seriados con intervalo de 2 horas. Fila azul representa paciente 001, en tratamiento con Prograf®. Fila amarilla representa paciente 002, en tratamiento con Prograf®. Fila roja representa paciente 003, en tratamiento con Limustin®. Fila verde representa paciente 004, en tratamiento con Limustin®.

DISCUSION

En los resultados obtenidos en este trabajo podemos observar que no encontramos bioequivalencia entre las dos formulaciones de tacrolimus (innovadora vs genérica) que medimos, mismos resultados que se comentan en el trabajo realizado por el Dr. G. Castillo, Dr. A. Rossano del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en un estudio cuyo objetivo fue determinar el motivo de rechazo a los 4 meses postrasplante hepático en una paciente de 54 años; en donde se observaron datos de rechazo al momento que la paciente suspendió la formulación innovadora y la cambio por la genérica.

Así también otro estudio realizado en el Departamento de Farmacocinética Clínica, Hospital Infantil J.P. Garrahan, Buenos Aires. Argentina, en donde monitorizaron los niveles séricos de Tacrolimus durante el intercambio de marcas comerciales, se observaron diferencias entre los niveles séricos de la formulación innovadora vs genérica, en donde la bioequivalencia no fue la misma de igual manera que en nuestros resultados, sin embargo, ellos concluyeron que no se observaron clínicamente datos de rechazo por lo que la sustitución entre marcas de tacrolimus fue segura y no interfiere con la eficacia del tratamiento inmunosupresor.

En el Departamento de Farmacología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV), Unidad Zacatenco, en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, D.F. México, se realizó un análisis Farmacocinética Poblacional de Tacrolimus en Pacientes Pediátricos con Trasplante Renal y ellos observaron que uno de los genéricos, Limustin®, muestra concentraciones normalizadas a la dosis marcadamente más bajas que el resto de las formulaciones, esto también fue observado en este trabajo de investigación en donde como podemos ver en los resultados la formulación genérica que nosotros medimos (Limustin®) siempre mantuvo concentraciones máximas mas bajas que la formulación innovadora.

CONCLUSIONES

El tacrolimus es la piedra angular del tratamiento inmunosupresor del trasplante renal, sin embargo, el uso de medicamentos genéricos, nos muestra escasa biodisponibilidad con diferente perfil farmacocinético entre dichos medicamentos por lo que las características de las formulaciones pueden producir repercusiones en la evolución del injerto.

Este estudio farmacocinético ofrece interesantes resultados a tener en cuenta ya que se debe tomar en cuenta que se supervisaron las medidas estrictas en cuanto a horario y dosificación del fármaco, control de la adherencia y de toma de muestras, además de utilizar un método para la determinación de los valores de tacrolimus muy sensible y específico haciéndolo fundamental a la hora de prescribir dicho medicamento.

Uno de los problemas de encontrar fluctuación en los valores sanguíneos de tacrolimus a lo largo del día puede conllevar a tener dosis subterapéuticas asociándose a un peor pronóstico para el injerto teniendo así consecuencias importantes.

Será necesario continuar con futuros estudios contando con una mayor cantidad de pacientes para determinar si estos hechos reflejan situaciones o permanecen en el tiempo.

REFERENCIAS

1. Medeiros-Domingo M, Romero-Navarro B, Valverde-Rosas S, et al. Trasplante renal en pediatría. Rev Invest Clin.[Internet] 2005; [consultado marzo 2021] 57 (2): 230-236. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2005/nn052q.pdf>
2. Mara Medeiros-Domingo. Trasplante Renal. Aspectos pediátricos. Rev Mex Traspl [internet] 2020 [consultado mayor 2021]; 9 (S1): s30-s32. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/trasplantes/rmt-2020/rmt20S1f.pdf>
3. Ma Pilar Luque Gálvez, Lluís Peri Cusi y Juan Manuel Corral Molina. Generalidades del Trasplante Renal Pediátrico. Arch. Esp. Urol.[internet], 2005 [consultado mayo 2021] 58, 6 (553-562). Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/urol/v58n6/553_generalidades.pdf
4. Gobierno de México. Trasplante de riñón, primera proeza médica realizada en el IMSS. [internet] No. 376/2019. [consultado mayo 2021]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201909/376>
5. Mara Medeiros, Gioconda Daniela Andrade Veneros, Georgina Toussaint Martínez de Castro, et al. Prevalencia de enfermedad renal en niños aparentemente sanos con antecedente familiar de terapia de reemplazo renal. Bol Med Hosp Infant Mex.[internet] 2015 [consultado mayo 2021];72(4):257-261. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-boletin-medico-del-hospital-infantil-401-articulo-prevalencia-enfermedad-renal-ninos-aparentemente-S1665114615001616>
6. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. Bull World Health Organ [internet] 2018 [consultado en junio 2021] ;96:414–422C. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.17.206441>

7. Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS). Estrategia y plan de acción sobre donación y acceso equitativo al trasplante de órganos, tejidos y células 2019-2030. 71a. Sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas. [Internet] Washington, D.C., EUA, del 30 de septiembre al 4 de octubre del 2019 [consultado junio 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51619/CD57-11-s.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
8. Centro Nacional de Trasplante (CENATRA). Estadísticas. Informe Anual 2020 sobre donación y trasplante. [internet] 2020. [consultado junio 2021]. Disponible en: http://cenatra.salud.gob.mx/transparencia/trasplante_estadisticas.html
9. Dr. Eduardo Bracho-Blanchet. Trasplante Renal en Pediatría. Departamento de Cirugía. Hospital Infantil de México «Federico Gómez Rev. Anest. Ped [internet] 2011, [consultado marzo 2021] Vol. 34. Supl. 1 Abril-Junio 2011 pp S158-S161. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2011/cmas111ao.pdf>
10. Rafael Valdez. Trasplante Renal. Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto. Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vol. III No. 3-97-130 [internet] 2008 [consultado mayo 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2008/rr083f.pdf>
11. Juan Molina, Ana Navas, María Luisa Agüera, et al. Avances en inmunología del trasplante renal. NefroPlus [internet] 2018 [consultado mayo 2021];10(2):11-19. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-nefroplus-485-articulo-avances-inmunologia-del-trasplante-renal-X1888970018633756>

12. Marcos López Hoyos, Juan Carlos Ruiz San Millán, David San Segundo Arribas, et al. Inmunobiología del Trasplante. Estudios inmunológicos del donante y del receptor del trasplante renal. Rev. Nefrología al día. [internet] Fecha actualización: 162/2019 [consultado marzo 2021]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-inmunobiologia-del-trasplante-estudios-inmunologicos-146>
13. Ali JM, Bolton EM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Allorecognition pathways in transplant rejection and tolerance. [internet] Transplantation 2013 [consultado mayo 2021]; 96: 681-688. Disponible: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2013/10270/Allorecognition_Pathways_in_Transplant_Rejection.3.aspx
14. Chris Wiebe, Peter W Nickerson. Human leukocyte antigen molecular mismatch to risk stratify kidney transplant recipients. Curr Opin Organ Transplant [internet] 2020 Feb [consultado junio 2021] ;25(1):8-14. Disponible en: Pubmed
15. Mariana Seija, Marcelo Nin, Rossana Astesiano, et al. Rechazo agudo del trasplante renal: diagnóstico y alternativas terapéuticas. Nefrol Latinoam [internet] 2017[consultado junio 2021] ;14(4):119–130. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-nefrologia-latinoamericana-265-articulo-rechazo-agudo-del-trasplante-renal-S2444903217300495>
16. M. Mengel, M. Haas, R. B. Colvin, et al. Banff '09 Meeting Report: Antibody Mediated Graft Deterioration and Implementation of Banff Working Groups. American Journal of Transplantation [internet] 2010 [consultado mayo 2021], Volume 10, Issue 3 p. 464-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02987.x>
17. J.M . Mosquera Reboredo, E. Vázquez Martul. Criterios diagnósticos de rechazo mediado por anticuerpos en el trasplante renal. Revista Nefrología. Órgano Oficial de

- la Sociedad Española de Nefrología [internet] 2011 [consultada mayo 2021]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699511052294>
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. [internet] 2009 [consultado mayo 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19845597/>
 19. Scott Davis , James E Cooper Acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. Transplant Rev (Orlando). 2017 [consultado en junio 2021]. Disponible en: Pubmed
 20. Fernando Mauricio Aguirre Mendoza, Armando Francisco González González, et al. Inmunosupresion de inducción en trasplante renal alogénico. Rev Hosp Jua Mex [internet] 2008 [consultado en mayo 2021]; 75(3): 183-189. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=42194>
 21. Oriol Bestard, Josep M. Campistol, José M. Morales, et al. Avances en la inmunosupresión para el trasplante renal. Nuevas estrategias para preservar la función renal y reducir el riesgo cardiovascular. Revista Nefrología. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología [internet] 2012 [consultado en mayo 2021] ;32(3):374-84. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-avances-inmunosupresion-el-trasplante-renal-nuevas-estrategias-preservar-funcion-renal-articulo-X0211699512001226>
 22. Enrique Omar Guadarrama-Díaz, María Inés del Pilar García-Roca, Herlinda Reyes-Pérez, et al. Correlation between pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in the treatment of pediatric renal transplant patients. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [internet] México may./jun. 2013 [consultado junio 2021] vol.70 no.3. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v70n3/v70n3a4.pdf>

23. M. en C. Herlinda Reyes-Pérez¹, Dra. Mara Medeiros-Domingo. Uso de tacrolimus en Pediatría. Bol Med Hosp Infant Mex [internet] 2006 [consultado en mayo 2021] c01-193. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v63n4/v63n4a10.pdf>
24. G. Castillo, A. Rossano-García, D. Gutiérrez. Rechazo agudo celular por cambio de marca de inmunosupresor genérico en una paciente trasplantada de hígado. Rev Gastroenterología de México. [internet] 2013 [consultado junio 2021] páginas 198-200. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org//es-rechazo-agudo-celular-por-cambio-articulo-S0375090613000311>
25. Natalia Riva, Paulo Cáceres Guido, Nieves Licciardone, et al. Therapeutic monitoring of pediatric transplant patients with conversion to generic tacrolimus. Farm Hosp. [internet] 2017 [consultado junio 2021];**41(2)**:150-168. Disponible en: Pubmed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28236795/>
26. Francisca Gonzalez, Fernando Gonzalez. Cost savings after switching from innovative tacrolimus to a generic version of the drug in transplant recipients. Rev Med Chile [internet] 2020 [consultado junio 2021]; 148: 429-435. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v148n4/0717-6163-rmc-148-04-0429.pdf>
27. J. Carbajal. Farmacocinética Poblacional de Tacrolimus en Pacientes Pediátricos con Trasplante Renal. Repositorio Cinvestav. [internet] 2014 [consultado junio 2021]. Disponible en: <https://repositorio.cinvestav.mx>
28. M. Rebolledo. Farmacología. Mas Dermatol. [internet] 2009 [consultado junio 2021] 7:25-26. Disponible en: <https://masdermatologia.com/PDF/0042.pdf>

ANEXOS

ANEXO 1. OPERALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable	Definicion conceptual	Definicion operacional	Tipo de variable	Unidad de medida	Escala
Concentracion maxima	Es la mayor concentracion de un medicamento en sangre, despues de administrar una dosis.	Nivel mas alto en ng/ml alcanzado durante la medicion de 12 horas.	Cuantitativa continua	Ng/ml	Cada 2 horas
Tiempo en alcanzar la concentracion maxima	Es el tiempo expresado en minutos que indica el momento en el que el farmaco alcanza su concentracion maxima en sangre.	Tiempo en minutos en que se tarda en alcanzar el nivel mas alto en ng/ml durante la medicion de 12 horas.	Cuantitativa discreta	minutos	Cada 2 horas
Concentracion minima	En la menor concentracion de un medicamento en sangre, despues de administrar una dosis.	Nivel mas bajo en ng/ml alcanzado durante la medicion de 12 horas.	Cuantitativa continua	Ng/ml	Cada 2 horas

ANEXO 2. DISTRIBUCION DE PACIENTE

