



**UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA**

**“ANÁLISIS DE LAS DOSIS HABITUALES, INCIDENCIA DE REACCIONES
ADVERSAS E INTERACCIONES DE INMUNOSUPRESORES CON
MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA (TACROLIMUS Y
CICLOSPORINA) EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE
PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS”**

**LUGAR DE DESARROLLO
HOSPITAL DEL SALVADOR**

CATALINA TANIA SAAVEDRA TORRES

Seminario para optar al Título de Químico Farmacéutico

**Ignacio Sánchez Lombardi
Director**

**Rafael Benavente
CoDirector**

[Santiago], [noviembre] [2023]



**UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA**

**“ANÁLISIS DE LAS DOSIS HABITUALES, INCIDENCIA DE REACCIONES
ADVERSAS E INTERACCIONES DE INMUNOSUPRESORES CON
MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA (TACRÓLIMUS Y
CICLOSPORINA) EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE
PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS”**

CATALINA TANIA SAAVEDRA TORRES

COMISIÓN CORRECTORA:

Profesor (a) Corrector: Nicolás Esteban Bustos Vargas

Profesor(a) Corrector: José Manuel Delgado Pérez

[Santiago], [noviembre] [2023]

COMISIÓN CORRECTORA

Ignacio Sánchez Lombardi

Químico Farmacéutico, P. Universidad Católica de Chile

Magister en Farmacología, Universidad de Chile

Especialista en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica, Universidad de Chile

Diplomado en pedagogía en ciencias de la salud, Universidad Finis Terrae

Farmacéutico Clínico de hematología y UPC, Hospital del Salvador

Docente Unidad de Farmacia Clínica y Asistencial, Escuela de Química y

Farmacia Universidad Andrés Bello

Nicolás Esteban Bustos Vargas

Químico Farmacéutico, Universidad Andrés Bello

Master (C) Oncología Farmacéutica, Universitat de Valencia, España

Diplomado en Geriatría y Gerontología, Universidad de Chile

Diplomado en Farmacia Clínica, Universidad de Chile

Docente de UFARCLI, Universidad Andrés Bello

José Manuel Delgado Pérez

Químico Farmacéutico Universidad Andrés Bello

Licenciado en Farmacia, Universidad Andrés Bello

Magister en Farmacia Mención Clínica, Universidad Andrés Bello

Magister en Docencia para la Educación Superior, Universidad Andrés Bello

Académico Escuela de Química y Farmacia, Universidad Andrés Bello

Rafael Benavente

Médico

Especialista en Medicina interna, Universidad de Chile

Especialista en hematología, Universidad de Chile

Hematólogo Hospital del Salvador

Profesor asistente, Universidad de Chile

Glosario de abreviaturas

OMS: Organización Mundial de la Salud

EICH: Enfermedad injerto contra huésped

ICN: Inhibidores de la calcineurina

Vía IV: Vía intravenosa

IECAS: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

AUC: Área bajo la curva

TAR: Terapia antirretroviral

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

CYP: Citocromo

HTA: Hipertensión arterial

HLA: Antígeno leucocitario humano

VO: Vía oral

RAM: Reacción adversa a medicamentos

TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos

SIADH: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	1
OBJETIVOS	17
3.1. Objetivo general	18
3.2. Objetivos específicos.....	18
4. METODOLOGÍA	19
4.1. Diseño del estudio	19
4.2. Población objetivo	19
4.3. Criterios de inclusión	19
4.4. Criterios de exclusión	19
4.5. Tamaño muestral	19
4.6. Variables	20
4.7. Procedimientos del estudio	20
4.7.1. Caracterización de dosificación actual Inmunosupresora	20
4.7.2. Evaluar los factores de riesgos que se asocian a alteraciones de niveles sanguíneos de inmunosupresores	21
4.7.3. Detección de reacciones adversas	21
4.7.4. Detección de interacciones	22
5. RESULTADOS	24
6. DISCUSIÓN	39
7. CONCLUSIÓN	45
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXOS	51

ÍNDICE DE TABLAS

		Pág
Tabla N°1	Caracterización de pacientes	24
Tabla N°2	Caracterización EICH	26
Tabla N°3	Tipos de EICH en primera instancia	27
Tabla N°4	Tipos de EICH en segunda instancia	28
Tabla N°5	Tipos de EICH en tercera instancia	28
Tabla N°6	Caracterización de la dosificación	29
Tabla N°7	Variación debido al uso de corticoides	30
Tabla N°8	Variación de niveles al iniciar fluconazol	31
Tabla N°9	Variación de niveles al suspender fluconazol	32
Tabla N°10	Variación de dosis al iniciar fluconazol	32
Tabla N°11	Variación de dosis al suspender fluconazol	33
Tabla N°12	Clasificación severidad y frecuencia de reacciones adversas	37

ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Pág
Gráfico N°1 Incidencia de reacciones adversas	35
Gráfico N°2 Reacciones adversas	36
Gráfico N°3 Causalidad por algoritmo de naranjo	37

RESUMEN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos se realiza con la finalidad de restablecer la función medular ya sea por estar defectuosa o ser ineficiente o por neoplasias, dicho trasplante puede ser alogénico, el cual es manejado con inmunosupresores, ya que puede provocar enfermedad injerto contra huésped. El principal objetivo fue determinar la incidencia de efectos adversos, factores de riesgo, interacciones y analizar dosis habituales de ciclosporina y tacrolimus con monitorización de niveles sanguíneos en pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos en el Hospital del Salvador.

Se llevó a cabo un estudio cuantitativo observacional, descriptivo y transversal mediante la revisión de las fichas clínicas de los pacientes y seguimiento farmacoterapéutico donde además se analizó la evolución y resultados de exámenes de laboratorios en pacientes sometidos a TPH alogénico desde diciembre 2021 hasta febrero 2023.

Se logró reclutar a 70 pacientes con una mediana de 30 años de edad, en donde, aproximadamente la mitad era de sexo femenino y la otra mitad de sexo masculino. El traspaso de vía IV a VO de los inmunosupresores fue en promedio el día 17. Al 45.8% de los pacientes no se le modificó la dosis al momento del traspaso a vía oral, sin embargo, 37.5% de los pacientes se le disminuyó la dosis en un promedio de 14% al momento de cambiar de vía intravenosa a vía oral el inmunosupresor.

Además, se logró determinar la incidencia de reacciones adversas, de los 70 pacientes, el 96% presentó RAM, de ellos, el 57% presentó falla renal, el 17% de los pacientes hipertensión arterial, el 15% temblores y el 13% de los pacientes cefalea, siendo las más frecuentes. Sin embargo, no es posible afirmar con certeza la causalidad de estas reacciones adversas ya que es una probabilidad de que una reacción adversa ocurra debido al medicamento y no a otros factores.

Con respecto a las interacciones, al iniciar el uso concomitante de inmunosupresores con fluconazol, en un 16% de los pacientes se vio un aumento de niveles en un promedio de 62%. Por otro lado, al momento de suspender fluconazol, se observó en un 24.49% de los pacientes una disminución de niveles de inmunosupresores en un promedio de 29%.

De los factores que pueden alterar los niveles de inmunosupresores se encontraron los corticoides. En un 3.08% de los pacientes se tuvo que disminuir la dosis de inmunosupresores al momento de iniciar uso de corticoides en un promedio de 33%, sin embargo, en un 6.15% de los pacientes se tuvo que aumentar la dosis de inmunosupresores en promedio de 104% y en un 3.08% de los pacientes se observó una disminución de niveles en un 25% en el uso concomitante de inmunosupresores y corticoides.

En conclusión, en los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en tratamiento con ciclosporina o tacrolimus, se vio una elevada incidencia de EICH. El principal factor de riesgo fueron los corticoides, sin embargo,

no interfieren con relevancia en los niveles de inmunosupresores. La principal interacción con los inhibidores de la calcineurina fue el fluconazol, aunque, en un gran porcentaje no interfieren de manera notable. Se observó una elevada incidencia de nefrotoxicidad, hipertensión arterial y en menor medida temblores y cefalea. Finalmente, se lograron caracterizar las pautas terapéuticas y se identificó que la mayoría de las dosis no se aumentaron al doble debido a niveles terapéuticos con la misma dosis IV y oral.

ABSTRACT

Hematopoietic progenitor transplantation is performed in order to restore bone marrow function either because it is defective or inefficient or due to neoplasms, said transplant can be allogeneic, which can cause graft-versus-host disease. In order to evaluate compliance with conventional immunosuppressive therapies of said transplant, according to the provisions in the literature, as well as analyze the factors associated with alterations in immunosuppressive levels, incidence of adverse effects and interactions, an observational, descriptive and cross-sectional quantitative study was carried out. The main objective was to determine the incidence of adverse effects, risk factors, interactions and analyze usual doses of cyclosporine and tacrolimus with monitoring of blood levels in patients transplanted from hematopoietic progenitors at the Hospital del Salvador.

An observational, descriptive and cross-sectional quantitative study was carried out through the review of the clinical records of the patients and pharmacotherapeutic follow-up where the evolution and results of laboratory tests in patients undergoing allogeneic TPH were also analyzed from December 2021 to February 2023.

In this study, a review of the clinical records of the patients was carried out, where the pharmacotherapy, evolution and results of laboratory examinations were analyzed from December 2021 to February 2022. The main objective being to determine the incidence of adverse effects, risk factors, interactions and to analyze usual doses of Cyclosporine and Tacrolimus with monitoring of blood levels in patients transplanted from hematopoietic progenitors in the Hospital of Salvador.

It was possible to recruit 70 patients with a median of 30 years of age, where approximately half were female and the other half were male. The transfer from route IV to VO of immunosuppressants was on average on day 17. 45.8% of the patients did not change the dose at the time of the transfer to the oral route, however, 37.5% of the patients the dose was reduced by an average of 14% at the time of changing the immunosuppressant from intravenous to oral route.

In addition, it was possible to determine the incidence of adverse reactions, of the 70 patients, 96% had adverse reactions, of which 57% had renal failure, 17% of patients had high blood pressure, 15% tremors and 13% of patients had headache, being the most frequent. However, it is not possible to affirm with certainty the causality of these adverse reactions.

With respect to interactions, when starting the concomitant use of immunosuppressants with fluconazole, 16% of patients saw an increase in levels by an average of 62%. On the other hand, at the time of discontinuation of fluconazole, a decrease in immunosuppressive levels of an average of 29% was observed in 24.49% of patients. and in 4.08% an increase in levels was observed in an average of 23%.

Of the factors that can alter the levels of immunosuppressants, corticosteroids were found. In 3.08% of the patients, the dose of immunosuppressants had to be reduced at the time of starting the use of corticosteroids by an average of 33%, however, in 6.15% of the patients the dose of immunosuppressants had to be increased by an average of 104% and in 3.08% of the patients a decrease in levels of 25% in the concomitant use of immunosuppressants and corticosteroids was observed.

In conclusion, in patients undergoing hematopoietic progenitor transplantation treated with ciclosporine or tacrolimus, a high incidence of GVHD was seen. The main risk factor was corticosteroids, however, they do not interfere with significant immunosuppressant levels. The main interaction with calcineurin inhibitors was fluconazole, although, in a large percentage, they do not interfere significantly. A high incidence of nephrotoxicity, high blood pressure and to a lesser extent tremors and headache were observed. Finally, it was possible to characterize the therapeutic guidelines and it was identified that most of the doses were not doubled due to therapeutic levels with the same IV and oral dose.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Según el *National Cancer Institute* ⁽¹⁾, el Cáncer se define como la multiplicación descontrolada de células anormales, las cuales pueden invadir tejidos cercanos.

Según la OMS ⁽²⁾, el cáncer, es una de las principales causas de mortalidad en América, provocando 1,4 millones de muertes a causa de esto en el año 2020. Es una de las prioridades de la salud pública debido a su frecuencia, mortalidad, morbilidad por los tratamientos que se emplean y los costes asociados a estos.

El cáncer hematológico comienza en la médula ósea o en las células del sistema inmunitario, en este tipo de cáncer se ve afectada la producción y función de las células sanguíneas, en donde el proceso normal de desarrollo de estas células se ve interrumpido por el crecimiento descontrolado. Se caracteriza por ser un grupo de enfermedades neoplásicas que afectan a algunas células. Entre las enfermedades más sobresalientes son leucemias, linfomas y mielomas y se encuentran en diferentes presentaciones ⁽⁴⁾.

Este grupo de enfermedades se ha convertido en la quinta causa de cáncer en España ⁽⁵⁾, diagnosticándose 7500 casos de linfoma, 5000 de leucemia y 3000 de mieloma múltiple aproximadamente. La gran mayoría de los pacientes oncohematológicos presentan hallazgos relacionados con anemia, neutropenia y/o trombocitopenia debido a que se ve afectada la médula ósea. Las enfermedades oncohematológicas repercuten tanto física, psicológica, emocional y económicamente en el paciente. Esta enfermedad se muestra de manera variable, los síntomas pueden presentarse lentamente o se puede presentar de manera aguda. Por otra parte, el diagnóstico se realiza principalmente mediante la morfología, el inmunofenotipo y características citogénicas o moleculares de la sangre, la médula ósea, ganglios linfáticos u otros ⁽⁶⁾.

Entre los tratamientos utilizados en las enfermedades onco-hematológicas se encuentra la cirugía, radioterapia, quimioterapia y trasplante progenitores hematopoyéticos, el cual, según la Sociedad Americana del Cáncer ⁽⁷⁾, el trasplante se define como un tratamiento que se utiliza para restablecer la función medular

dañada por radioterapia o quimioterapia mediante la obtención de células hematopoyéticas. Existen diferentes tipos de trasplantes de progenitores hematopoyéticos, dependiendo del donante, en donde puede ser autólogo, el cual se caracteriza porque el donante es el propio paciente, también existe el alogénico en donde el donante puede ser o no un familiar y, por último, el trasplante singénico, que proviene de un hermano gemelo originado a partir del mismo óvulo fecundado (8).

La obtención de estas células hematopoyéticas se puede recolectar mediante la médula ósea, procedimiento, el cual consta de la realización de punciones aspirativas de la sangre medular, otro método de recolección es el de obtención sangre periférica, que se realiza mediante leucoféresis y por último está la extracción de sangre de cordón umbilical, la cual se obtiene tras un parto (8).

Al momento de realizar este trasplante, en el caso de los pacientes que recibieron trasplante alogénico, los linfocitos T del donante pueden provocar una complicación grave, ya que reconocen al receptor del trasplante como extraño, lo que se conoce como Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH) (8).

Dicha enfermedad puede presentarse como forma aguda o crónica. La EICH aguda es común post TPH, puede provocar trastornos de la piel, tracto gastrointestinal e hígado. La afectación más temprana de este tipo de EICH es la cutánea, la cual puede aparecer con mayor frecuencia entre la segunda y cuarta semana de la EICH, sin embargo, puede ocurrir en cualquier momento después del TPH. Se presenta como exantema cutáneo, alteración de la función hepática y diarrea. A nivel hepático, hay una aparición de ictericia con una marcada elevación de bilirrubina, alteración leve de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina (9).

Por el contrario, la EICH crónica suele presentarse con afectación en la piel, la cual se manifiesta con liquen plano, poiquiloderma, morfea o lesiones esclerodermiformes. Puede afectar al hígado, presentándose como hepatopatía crónica, además del tracto gastrointestinal y los pulmones, en donde es frecuente la neumopatía obstructiva en forma de bronquiolitis obliterante o neumopatías

restrictivas, no obstante, casi todos los sistemas de órganos pueden verse afectados (9).

El diagnóstico de EICH se puede hacer clínicamente cuando se desarrolla erupción clásica, dolor abdominal con diarrea y bilirrubina sérica en aumento dentro de los 100 días posteriores al trasplante alogénico. Cuando la presentación es diferente, se debe confirmar histológicamente el diagnóstico. Se desconoce la incidencia exacta de esta enfermedad luego de un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, sin embargo, las tasas de incidencia notificadas varían entre el 8 y 50% de los pacientes que reciben este tipo de trasplante (9).

Los tratamientos están enfocados en suprimir las células T del donante, no obstante, favorecen a la reacción inmunológica contra el tumor, es por esto, que debe haber un equilibrio entre el riesgo de generar esta enfermedad con el daño de disminuir el efecto injerto contra el tumor. Para poder evitar esta complicación se utiliza generalmente profilaxis con inmunosupresores, entre ellos podemos encontrar Inhibidores de la calcineurina (CNI), los cuales se controlan mediante los niveles en sangre de estos inmunosupresores (10).

1.1. Inhibidores de la calcineurina

1.1.1. Ciclosporina

La Ciclosporina es un péptido cíclico constituido por 11 aminoácidos, el cual fue obtenido del hongo *Tolypocladium inflatum*. La Ciclosporina se une a una enzima denominada ciclofilina, el complejo que se forma con esta unión se une a la calcineurina y bloquea la actividad fosfatasa, interfiriendo así en la síntesis de IL-2 y en la activación de las células Th (11).

En cuanto a sus formas farmacéuticas, la Ciclosporina se encuentra en formulaciones orales, intravenosas y oftálmicas. Con respecto a su administración, las dosis iniciales de Ciclosporina son de 2 mg/kg/día hasta 5 mg/kg/día. Se

administra de esta forma durante las primeras semanas hasta que las condiciones de la mucosa oral del paciente sean óptimas para cambiar a la vía oral.

La profilaxis con ciclosporina es de aproximadamente de seis meses si es que no desarrolla EICH, sin embargo, es variable entre pacientes.

Al momento de realizar traslape a vía oral, se recomienda que la primera dosis debe ser el doble de la dosis IV. Se sugiere administrar dos dosis orales diarias. En pacientes que llevan más de seis meses trasplantados y desarrollan EICH, se controlan las concentraciones de Ciclosporina semanalmente durante dos o tres semanas. La dosis se debe ajustar para poder alcanzar la concentración en sangre antes a la conversión, así como también se debe monitorizar eficacia y seguridad después del traslape ⁽¹⁰⁾.

Para realizar una óptima administración de este inmunosupresor y además para detectar y prevenir EICH, el cual muchas veces aparece de manera fulminante, se recomienda monitorizar la ciclosporina hasta el día 100 aproximadamente siempre y cuando el paciente se encuentre con dicha condición, de lo contrario, los niveles se suspenden cuando comienza el descenso del inmunosupresor. Los niveles mínimos se miden 12 horas después de administrar la dosis y su nivel objetivo depende del tiempo del trasplante. Se recomienda usar sangre completa como muestra ⁽¹⁰⁾.

Las primeras tres o cuatro semanas posteriores al trasplante, se usa una concentración objetivo de 200-300 ng/mL. Luego de esto, si no se presenta Enfermedad Injerto contra Huésped, se reduce la concentración objetivo a 100-200 ng/mL hasta los tres meses siguientes al trasplante. Finalmente, para pacientes que desarrollan EICH, las dosis de Ciclosporina deben ajustarse a 200-300 ng/mL para poder lograr un nivel terapéutico ⁽¹⁰⁾.

En la práctica clínica, el ajuste de dosis de Ciclosporina se realiza en pequeños incrementos. Si los niveles son mayores dos veces al límite superior del rango terapéutico se debe disminuir la dosis para evitar neurotoxicidad y convulsiones ⁽¹⁰⁾. La dosis de ciclosporina se va a disminuir dependiendo de la edad de los pacientes, generalmente una disminución más lenta se va a realizar en pacientes con mayor edad. Esta disminución también va a depender del grado de coincidencia inmunológica y del riesgo de recaída de la enfermedad. Esta dosis no se puede disminuir si se sospecha de enfermedad injerto contra receptor y si se desarrolla esta enfermedad, se deben mantener los niveles objetivos más altos (200-300 ng/mL). Si la concentración de ciclosporina es alta, se puede reducir de 25 a 50 mg por dosis. De lo contrario, si la concentración de ciclosporina es baja, se pueden aumentar de 25-50 mg por dosis ⁽¹⁰⁾.

Debido a que la ciclosporina alcanza concentraciones en estado estacionario luego de cuatro a seis dosis, los ajustes de dosis pueden evaluarse a los tres días después del ajuste, así como también la seguridad y eficacia ⁽¹²⁾.

Los efectos adversos de ciclosporina principalmente son dosis dependientes, los más comunes son nefrotoxicidad (se potencia en combinación con otros fármacos nefrotóxicos como aminoglucósidos, anfotericina B, sulfametoxazol – trimetoprim, IECAS), la cual puede limitar el uso de éstos. Otros efectos adversos son la hipertensión arterial debido a la retención de sodio y líquidos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia mediante la alteración del metabolismo de los lípidos, alteraciones gastrointestinales, elevación de las enzimas hepáticas, hipertricosis e hiperplasia gingival ⁽¹²⁾.

La ciclosporina está contraindicada en caso de hipersensibilidad a este fármaco, también en caso de hipersensibilidad al aceite de ricino polioxilado. Su uso también está contraindicado en hipertensión no controlada, neoplasia maligna concurrente (a excepción de carcinoma de piel no melanoma) y en infecciones que no están controladas ⁽¹²⁾.

1.1.1.1 Farmacocinética de ciclosporina

La absorción de la ciclosporina es en el intestino delgado, sus concentraciones sanguíneas máximas se alcanzan entre la primera hora y las ocho horas, esta absorción es dependiente de las sales biliares. Su biodisponibilidad oral es limitada, entre un 10 y 60%, ya que es un fármaco lipofílico y sufre un efecto de primer paso intestinal mediado por CYP450 y glicoproteína P. En la sangre, se encuentran unidos en un 60% a las células sanguíneas, principalmente a los glóbulos rojos, encontrándose un 40% en el plasma, en mayor medida a bilis ⁽¹²⁾.

La mayor concentración tisular de ciclosporina se alcanza en el bazo, ganglios linfáticos, timo, médula ósea, riñones, hígado, páncreas, pulmones, piel y glándulas suprarrenales. No atraviesa la barrera hematoencefálica, pero si atraviesa la placenta y aparece en cierta medida en la leche materna ⁽¹²⁾.

Como se mencionó anteriormente, la ciclosporina se metaboliza ampliamente por enzimas del CYP450 CYP3A en el hígado. Los metabolitos de la ciclosporina más activos tienen entre un 10 y 20% de actividad inmunosupresora del fármaco. Su vida media es de aproximadamente 19 horas, sin embargo, puede variar entre pacientes. Dado que la ciclosporina es sustrato de las enzimas del CYP450, cualquier fármaco que sea metabolizado por esta vía o que afecte el metabolismo por estas enzimas puede interaccionar probablemente con ciclosporina, es por esto, que es frecuente que interaccione con medicamentos de uso común. Algunos ejemplos de medicamentos que interactúan con ciclosporina son la amiodarona, antifúngicos azólicos, macrólidos, bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos, entre otros ⁽¹²⁾.

La ciclosporina al ser un sustrato e inhibidor de la glicoproteína P y también al reducir la salida del fármaco de la célula tumoral, puede mejorar la eficacia de algunos quimioterapéuticos. El carvedilol inhibe la glicoproteína P y puede elevar las concentraciones en sangre de la ciclosporina ⁽¹²⁾.

1.1.2. Tacrolimus

El tacrolimus, es un macrólido derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Su mecanismo de acción consiste en unirse a la inmunofilina FKBP-12 formando un complejo que inhibe la actividad fosfatasa calcineurina, impidiendo la activación de linfocitos T ⁽¹³⁾.

El tacrolimus está disponible en formulaciones tópicas, orales e intravenosas.

Las dosis profilácticas iniciales de tacrolimus son de 0,03 a 0,04 mg/kg/día mediante infusión continua. El rango de niveles sanguíneos es entre 5-15 ng/mL. Su traslape a vía oral se puede realizar, al igual que con ciclosporina, cuando el paciente beba y coma sin dificultades, en dosis de 0,15 mg/kg/día. Las dosis también deben ajustarse para alcanzar la concentración en sangre antes de la conversión ⁽¹⁰⁾.

Dentro de la presentación oral del tacrolimus se puede encontrar liberación prolongada y liberación inmediata. En el cual se ha demostrado que la conversión de estas dos formas farmacéuticas es 1:1, es decir, equivalentes. El tacrolimus se metaboliza mayoritariamente en el hígado antes de su depuración ⁽¹²⁾.

Dado que estos fármacos tienen estrecho margen terapéutico y además de la gran variabilidad intra e interindividual de la farmacocinética de estos fármacos, es necesario monitorizar las concentraciones en sangre de éstos para poder ajustar la posología. La monitorización de este inmunosupresor se sugiere usando concentraciones mínimas, 12 horas para preparaciones de liberación inmediata y a las 24 horas en liberación prolongada. También se debe verificar las concentraciones en sangre dos o tres días después de comenzar el tratamiento con este inmunosupresor y después de realizar cualquier cambio de dosis ⁽¹²⁾.

Los ajustes de dosis de tacrolimus son de 0,5 a 1 mg por dosis. Al igual que la ciclosporina, el tacrolimus alcanza concentraciones de estado estacionario después de cuatro a seis dosis, es por esto que se deben evaluar las dosis mediante el control de la concentración del fármaco dos o tres días después del ajuste. De igual manera que con ciclosporina, en pacientes que se encuentren estables por más de seis meses luego del trasplante, se controlan las concentraciones del fármaco de manera semanal, durante dos o tres semanas ⁽¹²⁾.

En cuanto a los efectos adversos de tacrolimus, puede causar neurotoxicidad, toxicidad renal, hiperpotasemia e hiperglucemia. Pueden ocurrir efectos a nivel del sistema nervioso central como dolores de cabeza, temblores, parestesias, fotofobia, incluso coma y en menor medida cefaleas, insomnio y convulsiones. El tacrolimus puede reducir la secreción de insulina y, como consecuencia, aumentar los niveles de glucosa en sangre pudiendo provocar diabetes mellitus ⁽¹²⁾.

El tacrolimus está contraindicado en caso de hipersensibilidad a este fármaco, también en caso de hipersensibilidad al aceite de ricino polioxilado. Su uso también está contraindicado en hipertensión no controlada, neoplasia maligna concurrente (a excepción de carcinoma de piel no melanoma) y en infecciones que no están controladas ⁽¹²⁾.

1.1.2.1. Farmacocinética de tacrolimus

El tacrolimus se une en un 99% a proteínas plasmáticas, principalmente a las proteínas tales como albúmina y alfa-1-glucoproteína. La absorción de este fármaco disminuye en combinación con los alimentos, es por esto que es preferible que se administre con el estómago vacío, de lo contrario, se puede ingerir al menos con una hora de diferencia a la ingesta de alimentos. El tacrolimus se acumula mayoritariamente en el riñón, pulmón, bazo, corazón y páncreas. Este fármaco atraviesa la placenta y puede aparecer en la leche materna, pero de igual manera que la ciclosporina, la toxicidad en lactantes es muy poco probable ⁽¹²⁾.

A diferencia de la ciclosporina, uno de los metabolitos del tacrolimus, tiene la misma potencia inmunosupresora que el fármaco original. La absorción y metabolismo puede variar según la raza y la etnia. Esto puede estar relacionado con los polimorfismos del citocromo. La biodisponibilidad oral de tacrolimus de tabletas de liberación prolongada es de un 50% mayor que las tabletas de liberación inmediata en estado estacionarios. Su administración en la noche, en comparación con la administración en las horas de la mañana, da un resultado de AUC 15% más bajo para tabletas de liberación prolongada y un AUC 35% más bajo para cápsulas de

liberación prolongada, es por esto, que se recomienda ser administrada constantemente en las mañanas ⁽¹²⁾.

La vida media de tabletas de tacrolimus liberación prolongada en sujetos sanos es de 31 ± 8 horas, en el caso de las cápsulas de tacrolimus de liberación prolongada es de 38 ± 3 horas, asimismo el tacrolimus de liberación inmediata es de 12 horas aproximadamente. Sin embargo, la disfunción hepática extiende la vida media de este fármaco. Al igual que ciclosporina, tacrolimus se excreta por la bilis ⁽¹²⁾.

De la misma forma que ciclosporina, tacrolimus interacciona con fármacos que son metabolizados por CYP450, por ejemplo, amiodarona, potenciadores del TAR (ritonavir, cobicistat), antifúngicos azólicos (fluconazol, voriconazol), inhibidores de la proteasa del VIH (atazanavir, nelfinavir, saquinavir), macrólidos, bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos y jugo de uva ⁽¹²⁾.

1.2. Factores que afectan la farmacocinética de tacrolimus y/o ciclosporina

- Tipo de población estudiada: En pacientes diabéticos, el área bajo la curva (AUC) puede reducir en un 38% por alteraciones en la motilidad intestinal ⁽¹⁴⁾.
- Insuficiencia hepática: Puede reducir la eliminación de estos inmunosupresores, incrementando la vida media ⁽¹⁵⁾.
- Hepatitis C: Requieren menor cantidad de dosis de tacrolimus debido a que la replicación del virus de los hepatocitos altera el sistema del CYP reduciendo el metabolismo del tacrolimus ⁽¹⁴⁾.
- Dosis de corticoides: Ya que inhiben las isoenzimas CYP3A, pueden disminuir el metabolismo de los inmunosupresores ⁽¹⁶⁾.
- Etnia: Por lo general, los afroamericanos requieren más dosis y tienen menor disponibilidad que caucásicos debido a diferencias de los citocromos y glicoproteína P ⁽¹⁴⁾.
- Hematocrito y albúmina: Debido a la fuerte unión, se pueden observar bajas concentraciones, incrementando la depuración ^(16,17).
- Interacciones con comidas: El efecto con la comida depende del contenido de grasas consumidas, las dietas altas en grasas pueden reducir la biodisponibilidad ⁽¹⁸⁾.
- Variaciones diurnas: Se han reportado incrementos en el AUC luego de una dosis diurna respecto a la nocturna ⁽¹⁹⁾.

2. Lugar de desarrollo

El estudio se realizó en el Hospital del Salvador, el cual se encuentra ubicado en la Región Metropolitana, comuna de Providencia. Dicho hospital, se comenzó a construir en 1873 y culminó en el año 1905 debido a los retrasos ocasionados por la Guerra del Pacífico. Se caracteriza por ser un hospital de alta complejidad y referente nacional en trasplantes. En el Hospital del Salvador, en el año 2022, se realizaron aproximadamente 96 trasplantes de progenitores hematopoyéticos, anteriormente conocido como trasplante de médula ósea, de los cuales 48 fueron trasplantes de tipo alogénico y 48 de tipo autólogo.

La unidad en donde se realizó el estudio es la farmacia central del hospital del Salvador, la cual cuenta con una gran gama de profesionales de la salud, los cuales se desempeñan para cumplir sus respectivas funciones.

El Químico Farmacéutico es un especialista en la farmacología, tanto en sus efectos tóxicos como beneficiosos, además se responsabilizan de la monitorización farmacocinética logrando así optimizar la terapia farmacológica contribuyendo lograr el objetivo terapéutico, minimizando los efectos adversos y mejorando los resultados. Así como también se encargan de analizar el contexto clínico del paciente para poder identificar problemas potenciales o actuales y resolverlos. Es por esto, la importancia del desempeño, en esta área, del Químico Farmacéutico, minimizando efectos adversos, interacciones y factores que interfieran en la farmacoterapia del paciente y así poder lograr una terapia exitosa.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

- Determinar la incidencia de efectos adversos, factores de riesgo, interacciones y analizar dosis habituales de ciclosporina y tacrolimus con monitorización de niveles sanguíneos en pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos en el Hospital del Salvador.

3.2. Objetivos específicos

- Caracterizar las pautas terapéuticas de inmunosupresores en pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos.
- Evaluar los factores de riesgos que se asocian a alteraciones de niveles sanguíneos de inmunosupresores en pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos.
- Determinar la incidencia de efectos adversos e interacciones en pacientes bajo tratamiento con ciclosporina y tacrolimus,

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio cuantitativo observacional de carácter retrospectivo, descriptivo y transversal, mediante la revisión de fichas clínicas y seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos para la extracción de información con respecto a la dosificación de los inmunosupresores de interés.

4.2. Población objetivo

Pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos (allogénico) que reciben tratamiento o profilaxis con Inmunosupresores ciclosporina y tacrolimus en el Hospital del Salvador.

4.3. Criterios de inclusión

- Pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos allogénico
- Pacientes con profilaxis EICH
- Pacientes que desarrollen EICH
- Pacientes ≥ 18 años
- Pacientes que han sido sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos entre el periodo diciembre 2021-febrero 2023.

4.4. Criterios de exclusión

- Pacientes refractarios a tratamiento con ciclosporina y/o tacrolimus.
- Pacientes a los cuales no se pudo obtener información necesaria para el análisis de los resultados.
- Pacientes en tratamiento con otros inmunosupresores, tales como:
 - Metotrexato

4.5. Tamaño muestral

Se realizó un estudio exploratorio. El número de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión establecidos fueron 70, en donde se comenzó a recopilar las respectivas fichas clínicas de dichos pacientes.

4.6. Variables

Variable	Atributo	Tipo de variable
Sociodemográficas		
Edad	Años	Cuantitativa continua
Sexo	Masculino/Femenino	Cualitativa nominal
Estado civil	Casado/Soltero/Viudo	Cualitativa nominal
Clínicas		
Hábito tabáquico	Si/no	Cualitativa nominal
Consumo de alcohol	Si/no	Cualitativa nominal
Otras enfermedades	Si/no	Cualitativa nominal
Farmacoterapéuticas		
Presencia de interacciones	Si/no	Cualitativa nominal
Presencia de RAM asociada a inmunosupresores	Si/no	Cualitativa nominal
Factores de riesgo asociados a alteraciones de inmunosupresores	Si/no	Cualitativa nominal

4.7. Procedimientos del estudio

4.7.1. Caracterización de dosificación actual Inmunosupresora

La caracterización de la dosificación de medicamentos inmunosupresores en el Hospital del Salvador se llevó a cabo a través de la revisión de las fichas clínicas de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en dicho hospital. Se realizó comparando la dosificación inmunosupresora y traspaso de vía intravenosa a oral en la práctica clínica *versus* la dosificación inmunosupresora

declarada en la bibliografía. En el caso de ciclosporina, las dosis iniciales varían entre 2-5 mg/kg/día y para tacrolimus 0,03-0,04 mg/kg/día ⁽¹⁰⁾

4.7.2. Evaluar los factores de riesgos que se asocian a alteraciones de niveles sanguíneos de inmunosupresores

Con el fin de determinar los factores asociados a alteraciones, se llevó a cabo la revisión de fichas clínicas y la monitorización de los niveles sanguíneos de los medicamentos inmunosupresores. Además, se realizó un seguimiento farmacoterapéutico de la terapia de cada paciente.

4.7.3. Detección de reacciones adversas

Para detectar los casos de reacciones adversas en pacientes con terapia inmunosupresora, se realizó un seguimiento farmacoterapéutico para la evaluación de todos los parámetros. Este proceso involucró la observación de exámenes de laboratorio, manifestaciones clínicas descritas del paciente, monitorización de niveles sanguíneos y revisión bibliográfica.

Para determinar causalidad de las reacciones adversas, se realizó mediante el algoritmo de causalidad de la OMS (anexo 1) y algoritmo de naranjo (anexo 2).

Para la clasificación de severidad se utilizaron los criterios establecidos por la OMS

- **Leves:** Son de menor gravedad, no interfieren con la vida normal del paciente, no requieren suspensión del medicamento.
- **Moderadas:** Interfieren en la vida normal del paciente, por lo general, requieren de la atención de algún personal de la salud, no necesariamente obligan a la suspensión del medicamento.
- **Graves:** Ponen en peligro la vida del paciente, requieren hospitalización o prolongación de la misma, pueden producir incapacidad permanente.
- **Mortales:** Reacciones que contribuyen directamente a la muerte del paciente.

Para la clasificación de frecuencia de aparición de sospechas de reacciones adversas se realizaron los criterios de la OMS

- **Muy frecuentes:** Sospechas de reacciones adversas que incidieron en una proporción igual o superior al 10%.
- **Frecuentes:** Sospechas de reacciones adversas que incidieron en una proporción igual o mayor a 1% e inferior al 10%.
- **Infrecuentes:** Sospechas de reacciones adversas que incidieron en una proporción igual o mayor al 0,1% e inferior al 1%.
- **Raras:** Sospechas de reacciones adversas que incidieron en una proporción igual o mayor al 0,01% e inferior al 0,1%.
- **Muy raras:** Sospechas de reacciones adversas que incidieron en una proporción inferior al 0,01%.
- **Desconocidas:** Sospechas de reacciones adversas que no aparecen reportadas o documentadas en la literatura.

4.7.4. Detección de interacciones

Para la recopilación y clasificación de interacciones, se realizó mediante la monitorización, farmacoterapia del paciente y revisión bibliográfica.

4.7.5. Consideraciones éticas

Para poder realizar el presente estudio mediante fichas clínicas de pacientes y seguimiento farmacoterapéutico, es necesario asumir principios básicos que garanticen que no va a producir prejuicios inaceptables para los pacientes que estarán sometidos en esta investigación. Se realiza en consideración con la Ley 20.120 que tiene como finalidad proteger la vida de los seres humanos desde la concepción, integridad física, psíquica y su diversidad e integridad genética ⁽²¹⁾.

Debido a que es un estudio observacional descriptivo de carácter retrospectivo por revisión de fichas clínicas de periodos anteriores (diciembre 2021-febrero 2023) queda exento del consentimiento informado.

Cabe destacar la aprobación del comité de ética del Servicio metropolitano oriente (Anexo N°3).

5. RESULTADOS

5.1. Caracterización de pacientes

De acuerdo a la tabla N°1, de los 70 pacientes del estudio, un 49% era de sexo femenino y un 51% de sexo masculino. El rango de edad más frecuente es de pacientes de 18 a 25 años, siendo la mediana 30,5.

El 51% de los pacientes diagnosticados con cáncer hematológico no presentan otras enfermedades concomitantes, sin embargo, el 9% de la población presenta obesidad e hipotiroidismo y un 6% hipertensión arterial, siendo las más frecuentes. Por otra parte, el 53% de los pacientes no consumía alcohol, mientras que el 47% de los pacientes tenían un hábito alcohólico. El porcentaje de no fumadores fue de 79% y el de fumadores un 21%.

Tabla N°1: Caracterización de pacientes

Característica	Total pacientes	Porcentaje pacientes (%)
Sexo		
Masculino	36	51
Femenino	34	49
Edad		
18-25	27	38.57
26-33	13	18.57
34-41	13	18.57
42-49	12	17.14
50-57	5	7.14
Enfermedades concomitantes		
Ninguna	51	73
Hipotiroidismo	6	9

Obesidad	6	9
HTA	4	6
Diabetes	2	3
Resistencia a la insulina	2	3
Basedow Graves	2	3
Sd. Rendu-Osler Weber	1	1
VIH	1	1
Dislipidemias	1	1
Tuberculosis	1	1
Alcoholismo		
No alcohólicos	37	53
Alcohólicos	33	47
Hábito tabáquico		
No fumadores	55	79
Fumadores	15	21

5.2. Caracterización EICH

De los 70 pacientes del estudio, se observó que un 77.14% presentó EICH en los primeros 100 días post TPH. Dentro de este grupo de pacientes, el 53.70% eran pacientes de sexo masculino y el 46.30% femenino. El 55.56% de los pacientes pertenecían al rango de edad de 31 a 57 años, mientras que el 44.44% se ubicaban en el rango de 18 y 31 años. El 59.26% de los pacientes que exhibieron EICH, tenían una histocompatibilidad 3/6, y un 9.26% presentaron histocompatibilidad 6/6 con el donante. El 31.48% de los pacientes que tuvieron EICH eran receptores femeninos y sus donantes pertenecían al sexo masculino.

Tabla N°2: Caracterización EICH

Característica	N° pacientes	Porcentaje pacientes
Presencia de EICH		
Si	54	77.14%
No	16	22.86%
Sexo pacientes con EICH		
Masculino	29	53.70%
Femenino	25	46.30%
Sexo pacientes sin EICH		
Femenino	8	50%
Masculino	8	50%
Edad pacientes con EICH		
Menor o igual a 30	24	44.44%
Mayor o igual a 31	30	55.56%
Edad pacientes sin EICH		
Menor o igual a 30	10	62.5%
Mayor o igual a 31	6	37.5%
HLA Pacientes con EICH		
3 / 6	32	59.26%
4 / 6	7	12.96%
6 / 6	5	9.26%
3 / 4	1	1.85%
No se registró información	9	16.67%
HLA Pacientes sin EICH		
3 / 6	8	50%
6 / 6	4	25%
3 / 5	1	6.25%
4 / 6	1	6.25%

No se registró información	2	12.5%
Receptor- Donante pacientes con EICH		
R Femenino D Masculino	17	31.48%
R Masculino D Masculino	14	25.93%
R Masculino D Femenino	13	24.07%
R Femenino D Femenino	7	12.96%
Receptor- Donante pacientes sin EICH		
R Masculino D Masculino	6	37.5%
R Femenino D Femenino	5	31.25%
R Femenino D Masculino	3	18.75%
R Masculino D Femenino	2	12.5%

De los 54 pacientes que presentaron EICH a lo largo de los primeros cien días, a 5 pacientes no se le pudo extraer información, por lo que se excluyeron en esta parte del estudio. El 51.02% de los pacientes presentó EICH cutáneo, siendo la mediana de la aparición de dicha enfermedad, el día 34. El 44.9% de los pacientes presentó EICH gastrointestinal, la mediana del día de aparición fue el día 33. Sin embargo, el 2.04% de los pacientes presentó EICH hepático, la mediana del día de aparición de este tipo de EICH fue el día 98, mientras que el 2.04% de los pacientes presentó EICH pulmonar.

Tabla N°3: Tipos de EICH en primera instancia

Tipo de EICH	N° Pacientes	Porcentaje pacientes	Mediana día comienzo EICH
Cutáneo	25	51.02%	34
Gastrointestinal	22	44.90%	28
Hepático	1	2.04%	98
Pulmonar	1	2.04%	-

De los 49 pacientes, 20 volvieron a presentar un segundo episodio de EICH. El 55% presentó EICH cutáneo, siendo la mediana del día de la aparición de dicha enfermedad el día 28. El 25% de los pacientes presentó EICH gastrointestinal, la mediana del día de aparición fue el día 37. Mientras que el 20% de los pacientes presentó EICH hepático, siendo la mediana del día de aparición de dicho EICH, el día 38.

Tabla N°4: Tipos de EICH en segunda instancia

Tipo de EICH	N° Pacientes	Porcentaje pacientes	Mediana día comienzo EICH
Cutáneo	11	55%	28
Gastrointestinal	5	25%	37
Hepático	4	20%	38

Del total de pacientes que presentaron EICH, 4 pacientes presentaron dicha enfermedad por tercera instancia. El 100% de los pacientes presentaron EICH hepático, siendo la mediana de la aparición de dicha enfermedad, el día 37.

Tabla N°5: Tipos de EICH en tercera instancia

Tipo de EICH	N° Pacientes	Porcentaje pacientes	Mediana día comienzo EICH
Hepático	4	100	37

5.3. Caracterización dosificación actual

Con respecto a la caracterización de la dosificación actual, se excluyeron a 22 pacientes por falta de información en las fichas clínicas.

El promedio del día de traspaso de vía IV a VO en el total de pacientes fue en el día 17. A un 12.5% de los pacientes se le aumentó la dosis en un promedio de 20.82% al momento del paso a vía oral, al 37.5% de los pacientes se le disminuyó la dosis

en un promedio de 14%, al 4.17% se le cambió la terapia de ciclosporina a tacrolimus por compromiso de conciencia y fiebre asociada a ciclosporina. Finalmente, al 45.83% se le mantuvo la dosis del ICN al cambiar a vía oral.

Con respecto a las dosificaciones iniciales, en 16 pacientes (22.86%) se encontraron coincidencias en las dosis para alcanzar niveles terapéuticos con las dosis establecidas en la literatura ^(10,12). En 40 pacientes (57.14%) se necesitó más dosis que la establecida en la literatura por kilo de peso para poder alcanzar niveles terapéuticos de inmunosupresores. En 14 pacientes (20%) no se encontró información.

Tabla N°6: Caracterización de la dosificación

Variación	N° de pacientes	Porcentaje pacientes	Porcentaje promedio de variación
Disminución de dosis	18	37.5%	14%
Aumento de dosis	6	12.5%	20.8%
Cambio a otro ICN	2	4.17%	-
Mantuvo dosis	22	45.83%	-

5.4. Factores asociados a alteración de niveles

5.4.1. Corticoides

De acuerdo a la tabla N°7, se excluyeron a 5 pacientes por falta de información en las fichas clínicas. Se vio en un 6.15% un aumento de dosis de Inmunosupresores en promedio de 104% al momento de comenzar tratamiento con corticoides, mientras que, en un 3.08% se vio una disminución de dosis de inmunosupresores en un promedio de 33%. Respecto a la disminución de niveles de inmunosupresores al momento de iniciar corticoides, fue en un 3.08% de los pacientes disminuyendo en un promedio de 25%. El 12.30% no se encontraba con posibles factores que pudieran alterar los niveles de inmunosupresores, en el 73.85% de los pacientes no

hubo diferencia al momento de iniciar corticoides. Finalmente, el 1.54% de los pacientes no se encontraba con inmunosupresores.

Tabla N°7: Variación debido a uso de corticoides

Variación	N° de pacientes	Porcentaje pacientes	Porcentaje promedio de variación
No hubo diferencia	48	73.85%	-
No hubo factores que alteran niveles de ICN	8	12.30%	-
Aumento de dosis	4	6.15%	104%
Disminución de dosis	2	3.08%	33%
Disminución de niveles	2	3.08%	25%
ICN suspendidos	1	1.54%	-

5.5. Interacciones

5.5.1. Variación de niveles al iniciar fluconazol

El total de pacientes que se encontraban en uso concomitante de ciclosporina y fluconazol fueron 52, con respecto a la variación de niveles al iniciar fluconazol se excluyeron a 2 pacientes por falta de información en las fichas clínicas. Como se puede observar en la tabla N°8, en el 16% del total de pacientes se vio un aumento de niveles de inmunosupresores al momento de iniciar terapia antifúngica con fluconazol en un promedio de 62%. De lo contrario, en el 30% de los pacientes no hubo diferencia en los niveles de inmunosupresores. En el 52% de los pacientes no se encontraron niveles anteriores en la ficha clínica o no se habían tomado niveles.

En el 2% de los pacientes, se cambió de inmunosupresor al momento de iniciar fluconazol, por lo que no se puede interpretar una variación de dosis.

Tabla N°8: Variación de niveles al iniciar fluconazol

Variación	N° de pacientes	Porcentaje pacientes	Porcentaje promedio de variación
No habían niveles anteriores	26	52%	-
No hubo diferencia	15	30%	-
Aumento de niveles	8	16%	62%
Niveles anteriores de otro ICN	1	2%	-

5.5.2. Variación de niveles al suspender fluconazol

Con respecto a la variación de niveles al suspender fluconazol se excluyeron a 3 pacientes por falta de información en las fichas clínicas, se puede analizar en la tabla N°9 que en un 24.49% de los pacientes se observó una disminución de niveles en un 29% en promedio. Por el contrario, en un 4.08% de los pacientes se vio un aumento de niveles en un 23.5%. De los 49 pacientes, en un 26.53% no se observó diferencia en los niveles sanguíneos de los inmunosupresores, en el 4.08% de los pacientes el inmunosupresor se encontraba suspendido, en un 16.33% no había niveles disponibles de inmunosupresores en las fichas clínicas y en un 24.49% de los pacientes no se suspendió fluconazol hasta al menos el día 100.

Tabla N°9: Variación de niveles al suspender fluconazol

Variación	N° de pacientes	Porcentaje pacientes	Porcentaje promedio de variación
No hubo diferencia	13	26.53%	-
Disminución de niveles	12	24.49%	29%
No se suspendió fluconazol al menos hasta el día 100	12	24.49%	-
No habían niveles disponibles	8	16.33%	-
Aumento de niveles	2	4.08%	23.5%
ICN suspendido	2	4.08%	-

5.5.3. Variación de dosis al iniciar fluconazol

La tabla N°10 muestra la variación de dosis de inmunosupresores al momento de iniciar fluconazol, se excluyeron a 2 pacientes por falta de información en las fichas clínicas. Se puede observar que en un 14% de los pacientes se tuvo que disminuir dosis del inmunosupresor en un promedio de 16.14% debido al inicio de fluconazol. En un 86% de los pacientes no hubo diferencias en las dosis de inmunosupresores al iniciar fluconazol, es decir, se mantuvo.

Tabla N°10: Variación de dosis al iniciar fluconazol

Variación	N° de pacientes	Porcentaje pacientes	Porcentaje promedio de variación
No hubo diferencias	43	86%	-
Disminución dosis	7	14%	16.14%

5.5.4. Variación de dosis al suspender fluconazol

Con respecto a la tabla N°11, se excluyeron a 3 pacientes por falta de información en las fichas clínicas. Al suspender fluconazol, se puede observar que en un 6.12% de los pacientes se tuvo que aumentar la dosis de inmunosupresores, de igual manera, en un 6.12% de los pacientes se tuvo que disminuir la dosis de inmunosupresores. De lo contrario, en el 55.10% de los pacientes se mantuvo la dosis de inmunosupresores al momento de suspender el fluconazol. En un 8.16% de los pacientes el inmunosupresor estaba en descenso o suspendido, en el 24.50% no se suspendió fluconazol hasta el día 100.

Tabla N°11: Variación de dosis al suspender fluconazol

Variación	N° de pacientes	Porcentaje pacientes	Porcentaje promedio de variación
No hubo diferencia	27	55.10%	-
No se suspendió fluconazol al menos hasta el día 100	12	24.50%	-
ICN en descenso o suspendida	4	8.16%	-
Disminuir dosis	3	6.12%	14%
Aumento de dosis	3	6.12%	27.3%

5.5.5. Variación isavuconazol

El total de pacientes en terapia con isavuconazol fueron 11. Con respecto a la variación de niveles al iniciar isavuconazol, en un paciente se vio un aumento de niveles en un promedio de 45%. En 7 de los pacientes no había niveles disponibles

en la ficha clínica y en 3 de los pacientes no hubo diferencia en los niveles sanguíneos de inmunosupresores al momento de iniciar isavuconazol.

En segundo lugar, se pueden observar las variaciones de niveles sanguíneos de inmunosupresores al suspender isavuconazol, en donde uno de los pacientes disminuyó los niveles en un promedio de 4%, uno de los pacientes se encontraba con inmunosupresor en descenso por lo que no se pudo analizar. En 6 pacientes no hubo diferencia en niveles al momento de suspender isavuconazol y en 3 pacientes no se suspendió isavuconazol en el día 100 por lo que no se pudo interpretar variación.

En tercer lugar, se observan las variaciones de dosis al iniciar isavuconazol, se puede observar que 10 de los pacientes no tuvo diferencias en las dosis, mientras que en un paciente se tuvo que disminuir la dosis de inmunosupresor al momento de iniciar con isavuconazol.

Por último, en cuarto lugar, se puede observar la variación de dosis al suspender isavuconazol, en un paciente se tuvo que disminuir la dosis en promedio de 23.53%, en uno de los pacientes se tuvo que aumentar la dosis al momento de suspender isavuconazol en un promedio de 8%. En 5 de los pacientes no hubo variación al momento de suspender el antifúngico. En 4 de los pacientes el inmunosupresor estaba en descenso, o no se había suspendido isavuconazol por lo menos hasta el día 100, por lo que no se pueden interpretar las variaciones de dosis al suspender el antifúngico azólico.

5.5.6. Variación voriconazol

De los 70 pacientes, 2 se encontraban en voriconazol al momento de estar con inmunosupresores. Uno de los pacientes no presentaba niveles disponibles al momento de encontrarse con antifúngicos en la ficha clínica, en el otro caso no se identificó diferencias en los niveles sanguíneos de inmunosupresores.

En segundo lugar, se observa la variación de niveles al suspender voriconazol, en los dos pacientes con voriconazol no se observó diferencia en los niveles.

En tercer lugar, se encuentra la variación de dosis al iniciar voriconazol, donde en los dos pacientes no se observó diferencia en la dosis de inmunosupresores.

Por último, en uno de los pacientes se tuvo que aumentar la dosis al momento de suspender voriconazol y en el otro no fue necesario cambiar la dosis al terminar con el antifúngico.

5.6. Incidencia reacciones adversas

Del total de pacientes, el 96% (67 pacientes) presentó alguna reacción adversa posiblemente relacionada con ciclosporina o tacrolimus. Mientras que el 4% de los pacientes (3 pacientes) no presentó alguna reacción adversa asociada a ICN.

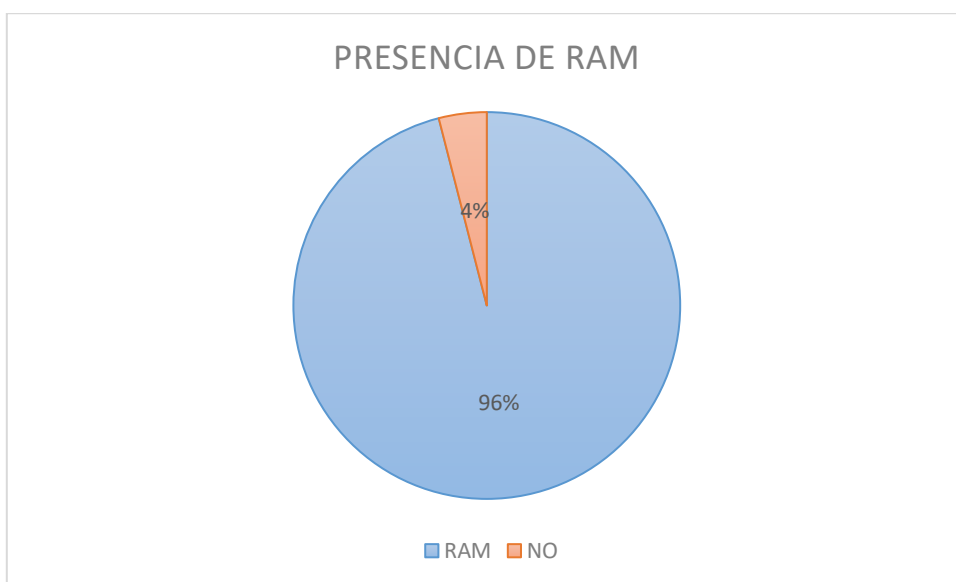


Gráfico N°1: Incidencia de reacciones adversas

Como se evidencia en el gráfico N°2, se pueden observar las RAM más comunes entre los pacientes. Falla renal encabeza la lista, presentándose en un 57% de los pacientes. En segundo lugar, se encuentra hipertensión arterial, afectando al 17% de los pacientes. Los temblores se presentaron en un 15% de los pacientes, seguidos por cefalea que afectó al 13% de ellos. Además, neuropatía periférica fue identificada en el 11% de los pacientes.

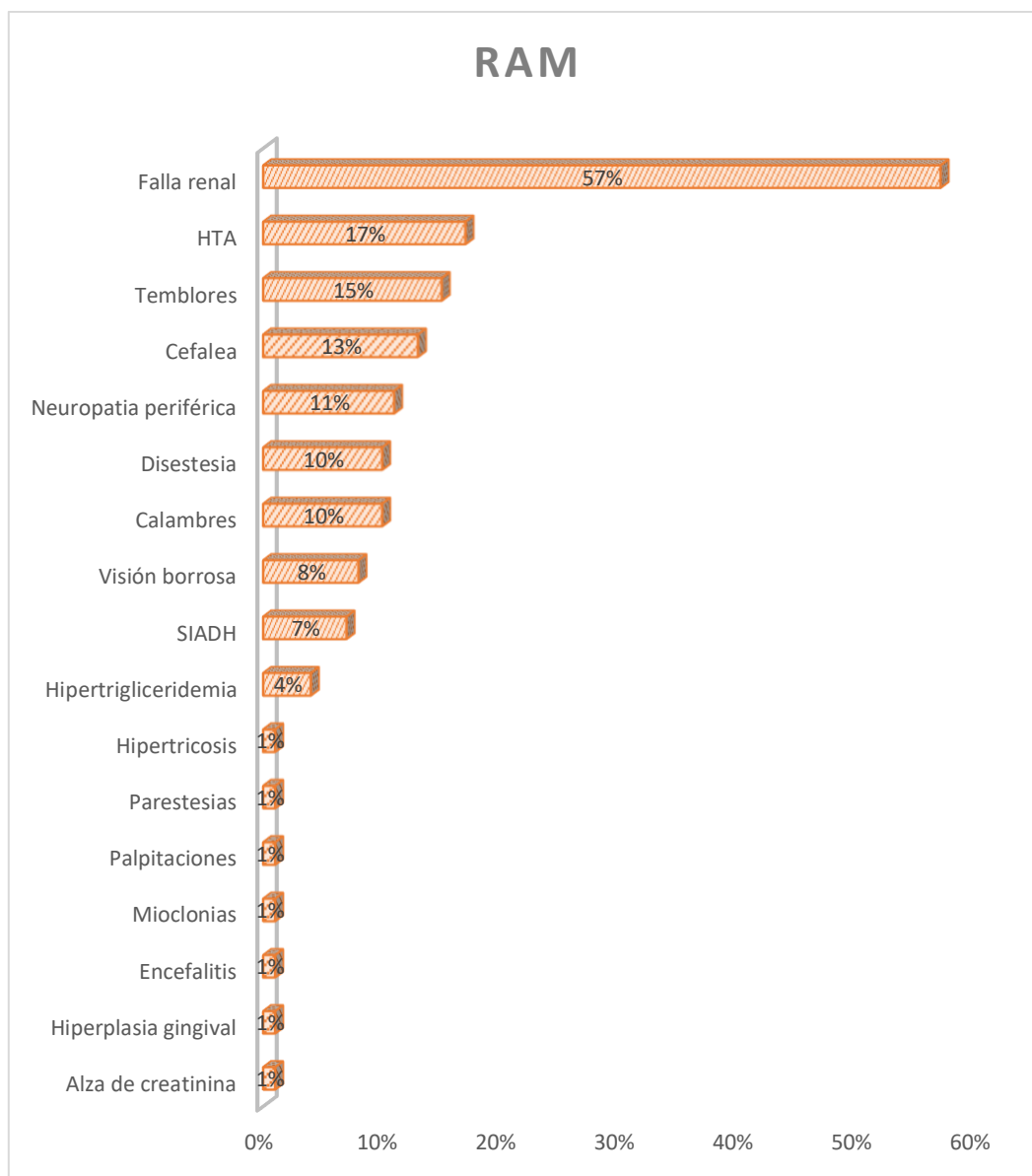


Gráfico N°2: Reacciones adversas

5.6.1. Algoritmo de naranjo

Con respecto al algoritmo de naranjo, el 94% de las RAM fueron catalogadas como probables, mientras que el 6% posibles.

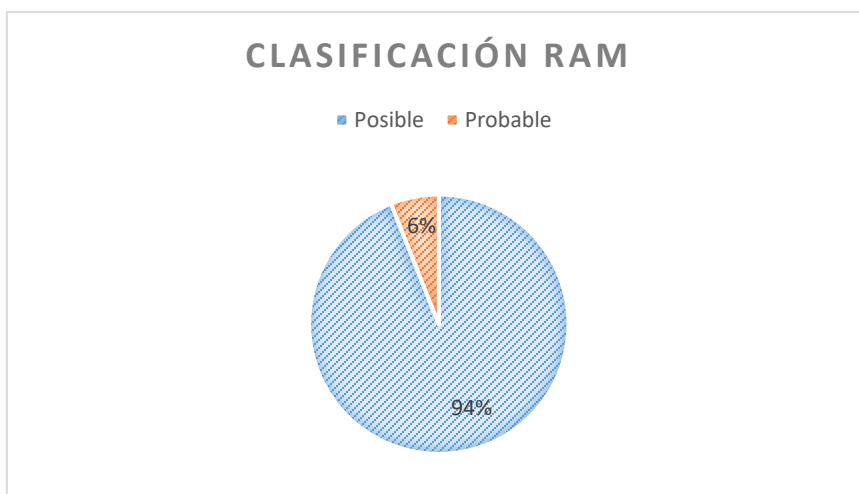


Gráfico N°3: Causalidad por algoritmo de naranjo

5.6.2. Clasificación causalidad OMS

Según el algoritmo de causalidad de la OMS, el 100% de las reacciones adversas se consideran posibles.

5.6.3. Clasificación severidad y frecuencia de reacciones adversas

Como se puede observar en la tabla N°12, las reacciones adversas asociadas a inmunosupresores se consideran, en su mayoría, de severidad moderada y frecuentes según la literatura ⁽²³⁾.

Tabla N°12: Clasificación severidad y frecuencia de reacciones adversas de ICN

Reacción adversa	Severidad	Frecuencia
Alza de creatinina	Moderada	Frecuente
Hiperplasia gingival	Moderada	Frecuente
Calambres	Moderada	Frecuente
Cefalea	Leve- Moderada	Muy frecuente
Disestesia	Moderada	Frecuente
Encefalitis	Grave	Raras

Falla renal	Moderada	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia	Moderada	Frecuente
HTA	Moderada	Muy frecuente
Mioclonias	Moderada	Muy frecuente
Neuropatía periférica	Moderada	Frecuente
Palpitaciones	Moderada	Infrecuente
Parestesias	Moderada	Frecuente
SSIADH	Moderada	-
Temblores	Moderada	Muy frecuente
Hipertricosis	Moderada	Frecuente
Visión borrosa	Moderada	Rara

Fuente: Nomenclatura OMS

6. DISCUSIÓN

El objetivo del estudio fue determinar la incidencia de efectos adversos, factores de riesgo e interacciones y analizar dosis habituales de ICN con monitorización de niveles sanguíneos en pacientes sometidos a TPH. Por lo cual, se recopiló información sobre los pacientes que fueron sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, en lo cual, se lograron identificar 70 pacientes que cumplían con este criterio, de los cuales, el rango más frecuente de edad de estos pacientes fue de 18-25 años, la mayoría tiene como comorbilidades principalmente, hipotiroidismo, obesidad y HTA.

Según la literatura, la dosis vía oral de los ICN recomendada, debería ser al menos el doble de la dosis intravenosa. Sin embargo, no concuerda con ese estudio, ya que solo se aumentó la dosis en un 12.5% de los pacientes y se observó un aumento promedio del 20% de la dosis intravenosa administrada. Lo que nos lleva a plantear interrogantes sobre la eficacia de la dosificación en las pautas convencionales ⁽¹⁰⁾. Esto se pudo haber debido a que ya no se necesitaban mayores dosis de inmunosupresores para alcanzar niveles terapéuticos debido a que el cambio de dosis se realiza en función de niveles sanguíneos, lo cual, se alcanzaba el rango terapéutico sin necesidad de aumentar al doble la dosis VO.

De acuerdo a la bibliografía, se recomienda mantener la perfusión de ICN durante un periodo de dos semanas antes de realizar el cambio a terapia oral o al menos cuando la mucosa oral del paciente sea óptima. Este estudio respalda dicha recomendación, ya que se observó que el promedio de días en los que se realizó el cambio a terapia oral, fue en el día 17. ⁽²²⁾.

Con respecto a la dosificación, en el 22.86% de los pacientes se encontraron coincidencias en las dosis prescritas que alcanzan niveles terapéuticos con las dosis establecidas por la literatura (2-5 mg/kg/día en ciclosporina y 0,03-0,04 mg/kg/día en tacrolimus vía IV). En el 57.14% de los pacientes se necesitaron dosis más altas que las dosis establecidas en la literatura de acuerdo al peso para poder alcanzar niveles terapéuticos. Esto se puede deber a las diferentes características

fisiológicas como composición corporal, edad de cada paciente que pueden afectar tanto la farmacocinética como farmacodinamia ⁽¹²⁾.

Nuestros resultados muestran que la incidencia de falla renal en pacientes tratados con ICN en trasplante de progenitores hematopoyéticos fue del 57%. Esto es mayor a lo reportado en la literatura donde algunos autores dicen que afecta a un 25-37% de los pacientes. Esto se pudo haber debido a que al menos el 80% de los pacientes exhibieron niveles supra terapéuticos de inmunosupresores lo cual puede intensificar la falla renal ya existente o provocarla, además del uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos ⁽²³⁾.

Por otro lado, la incidencia de HTA fue de 17%, no correspondiente con un estudio que monitoriza efectos secundarios de inmunosupresores, el cual recalca que en casi la mitad de los pacientes puede aparecer hipertensión arterial ⁽²⁴⁾.

En un estudio de pacientes pediátricos sometidos a trasplante renal, los pacientes presentaron la función renal estable, presentaron hipertricosis en un 78% al igual que hiperplasia gingival y temblores en un 44%. Lo cual no coincide con este estudio ya que se pudo observar en un 57% de los pacientes falla renal, temblores en un 15% y en menor medida, hipertricosis e hiperplasia gingival, ambas en el 1% de los pacientes ⁽²⁵⁾. Esto se pudo haber debido a que el diseño del estudio fue retrospectivo y además porque posiblemente pudieron haber estado subreportados los efectos adversos en las fichas clínicas.

Según la clasificación del algoritmo de naranjo, el 94% de las reacciones adversas de inmunosupresores fueron categorizadas como “probables”, esto se pudo haber debido a la frecuencia de estas RAM provocadas por estos inmunosupresores, además de la confirmación mediante exámenes de laboratorio de estas mismas. Muchas veces se confirmó toxicidad de terapia inmunosupresora, lo que también puede confirmar una reacción adversa. Este porcentaje pudo haberse debido a la multicausalidad de las posibles reacciones adversas, ya sea por el acondicionamiento, quimioterapia previa, polifarmacia pre y post TPH, entre otros factores.

En diversos estudios se ha informado una incidencia de EICH está entre el rango de 5 y 90% en trasplantes de progenitores hematopoyéticos, lo que coincide con los resultados de este estudio en donde la incidencia de EICH es de un 77% (20,21,26).

La elevada incidencia de EICH se puede explicar por la edad de los donantes o receptores (a mayor edad, mayor prevalencia de EICH), según los resultados de este estudio el mayor porcentaje de EICH fue en pacientes mayores o iguales a 31 años de edad. El sexo también puede influir en la incidencia de EICH (mujer como donante implica aumento en incidencia de EICH), a pesar de que los resultados de este estudio destacan mayor cantidad de donantes de sexo masculino. Además de esto, otro factor de riesgo es que la donante mujer sea múltipara, mayor diferencia de compatibilidad HLA y la inmunosupresión postrasplante (21,27).

Estos hallazgos significativos respaldan la importancia del manejo y prevención adecuado de EICH, en donde juega un importante rol el Químico Farmacéutico en cuanto a la optimización de la terapia inmunosupresora mediante monitoreo y seguimiento de la terapia para poder prevenir rechazo al injerto (28).

Además, en la literatura se dice que hay una peor supervivencia con el aumento de diferencias HLA entre el receptor y el donante. Siendo el objetivo de histocompatibilidad 10/10, por lo que cada grado de diferencia alélica implica de 8 a 12% de aumento en el riesgo de supervivencia. Es por esto mismo, en el presente estudio, los pacientes que presentaron EICH en su mayoría (59.26%), tenían mayor diferencia alélica (3/6), en donde solo un 6% de los pacientes con histocompatibilidad 6/6, presentaron EICH. (28)

En base a la literatura estudiada, al utilizar una mujer como donante de progenitores hematopoyéticos aumenta la incidencia de EICH, siendo la peor combinación “donante femenino, receptor masculino”, sin embargo, en el presente estudio, se vio mayor incidencia de EICH en donante masculino-receptor femenino (31.48%), estando en segundo lugar donante femenino-receptor masculino (4.07%), lo cual no es consistente con dicho estudio, esto se pudo haber debido a lo anteriormente mencionado, edad de los donantes, ya que, a mayor edad (pacientes mayores de

40 años) se presenta mayor riesgo de desarrollar EICH y de mortalidad, además de la histocompatibilidad, factor que de igual manera, influye en la incidencia de EICH (29).

Según la literatura, los corticoides al metabolizarse por el CYP450 pueden aumentar las concentraciones de ciclosporina. Lo cual no coincide con este estudio ya que no se vio aumento de niveles de inmunosupresores al iniciar corticoides, al contrario, se tuvo que aumentar la dosis en un 6.15% de los pacientes. Esto puede ser explicado por la variabilidad interindividual de los pacientes, así como factores genéticos, ambientales y patológicos (30).

Debido a que la ciclosporina es sustrato de las enzimas del CYP450 y fluconazol es inhibidor potente de este citocromo, se han identificado diversos estudios en los que la combinación de fluconazol con ciclosporina mostró un efecto sinérgico en un 50% de los pacientes. A diferencia de este estudio, se pudo observar un aumento de las concentraciones sanguíneas en un 16% de los pacientes al iniciar fluconazol en conjunto con ciclosporina. Sin embargo, se vieron limitaciones debido a la falta de información de niveles sanguíneos en las fichas clínicas. Además, otros factores que podrían haber influido en el resultado incluyen las posibles diferencias significativas entre los pacientes estudiados, así como la actividad catalítica del CYP450 IIIA y las variaciones en factores genéticos y ambientales (31,32).

Es lo mismo que ocurre con la dosis de ICN al momento de iniciar fluconazol, se hizo necesario en un 14% de pacientes disminuir la dosis en un 16.14% en promedio con el fin de lograr equilibrio óptimo entre eficacia y seguridad en el tratamiento evitando niveles excesivamente altos con la combinación de ambos fármacos. De la misma manera, lo demuestra un estudio realizado que llegó a la conclusión de que era necesario disminuir la dosis en un 25% de ICN para poder mantener las concentraciones deseadas de inmunosupresores (33).

En un estudio de pacientes pediátricos, se demostró el aumento de 23.1% en concentraciones de ciclosporina junto a la administración concomitante de voriconazol debido a que es un inhibidor potente del CYP3A4, sin embargo, en este

estudio en ningún paciente se vio aumento en las concentraciones de ciclosporina. Esto se pudo haber debido, a que solo dos pacientes se encontraban con voriconazol al momento de encontrarse con ciclosporina, por lo que podría ser no representativo (34).

Nuestros resultados muestran que los niveles de inmunosupresores al momento de iniciar isavuconazol aumentaron en el 9.09% de los pacientes en un promedio de 45%. Esto es menor a lo reportado en un estudio nombrado como “Análisis de interacciones medicamentosas y recomendaciones terapéuticas asociadas al uso de isavuconazol” ya que hubo interacciones potenciales en un 84,5% de las administraciones siendo las más frecuentes con tacrolimus, debido al efecto inhibitorio moderado sobre el CYP3A4 de isavuconazol (35).

Es posible que la diferencia observada se haya debido tanto a la variabilidad interindividual antes mencionada como también al tamaño reducido de la muestra de pacientes que recibieron tratamiento concomitante de isavuconazol y ciclosporina ya que solo fueron 11 pacientes.

En 19 pacientes se tuvo que cambiar la ciclosporina por tacrolimus, ya sea por niveles subterapéuticos, reacciones adversas, toxicidad, entre otros. De los 19 pacientes que se encontraban con tacrolimus 9 no presentaron EICH y 10 pacientes presentaron EICH. Según la literatura, tacrolimus es entre 10 y 100 veces superior a ciclosporina en cuanto a la potencia inmunosupresora (11). En el presente estudio, un 18.52% de la población presentó EICH con tacrolimus, *versus* un 81.48% con ciclosporina, sin embargo, se debe considerar que la cantidad de pacientes con tacrolimus no es representativa *versus* la cantidad de pacientes en tratamiento con ciclosporina.

Del total de reacciones adversas, el 10,62% fueron ocasionadas por tacrolimus, mientras que el 89,38% fueron ocasionadas por ciclosporina. Según la bibliografía, tacrolimus tiene mejor perfil de seguridad que ciclosporina. Sin embargo, la cantidad de pacientes con tacrolimus es mucho menor a la de pacientes con ciclosporina por

lo que no es representativo para el presente estudio por lo que no podrían ser comparables ⁽³⁶⁾.

Una limitante del estudio es el pequeño tamaño de la muestra, lo que dificultó poder identificar diversos puntos debido a la exclusión de pacientes en varios puntos de los procedimientos. Como proyecciones se recomendaría realizar un estudio de un grupo más amplio de pacientes con tacrolimus para poder comparar de manera más representativa la eficacia inmunosupresora y seguridad de los dos inmunosupresores. Además, el tamaño más amplio de pacientes servirá para evitar el sesgo de la falta de información.

7. CONCLUSIÓN

- Se logró caracterizar las pautas terapéuticas de inmunosupresores en pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos en el Hospital del Salvador, en donde, el promedio del día de traspaso de vía IV a VO fue el día 17 y en el 45.83% de los pacientes se mantuvo la dosis al momento del traspaso debido a niveles en rango terapéutico.
- Se identificó una elevada proporción de EICH (77%), en donde la mayoría estaba en el rango entre 18-25 años de edad, y un 54% de los pacientes era de sexo masculino, se encontraban principalmente con ciclosporina y en su mayoría, tenían histocompatibilidad 3/6, mientras que en el 31% de los pacientes que presentaban EICH provenían de un receptor femenino para un donante masculino.
- Se logró evaluar los factores de riesgos asociados a alteraciones de niveles de inmunosupresores, entre ellos los corticoides, sin embargo, se puede identificar que no interfieren con relevancia en la mayoría de los pacientes, a pesar de ello, hay un ínfimo porcentaje de pacientes (3%) en el que si alteran los niveles de inmunosupresores. Sin embargo, se destaca la importancia del monitoreo riguroso de la terapia para poder lograr el objetivo terapéutico y además poder optimizar la dosificación y minimizar toxicidades y el rechazo al injerto.
- Se logró identificar diversos efectos adversos e interacciones de inmunosupresores, estos hallazgos son de gran importancia, ya que proporcionan información crucial para poder tomar decisiones en la farmacoterapia y medidas preventivas de acuerdo a cada paciente para poder mejorar seguridad y eficacia terapéutica. Con respecto a las interacciones, se pudo identificar que no interfieren en mayor relevancia en la farmacoterapia con inmunosupresores, sin embargo, esta interacción influyó a un pequeño porcentaje de pacientes (16%) en uso concomitante de inmunosupresores con antifúngicos azólicos, por lo que es importante la individualización de la terapia mediante monitorización

para así poder evitar reacciones adversas y toxicidad. De igual manera, se identificaron las reacciones adversas más frecuentes de inmunosupresores que fueron: falla renal, HTA, temblores y cefalea, en un porcentaje de 57%, 17%,15% y 13% respectivamente.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2011 [citado el 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/buscar/cancer/?searchMode=Begin>
2. Cáncer [Internet]. OPS.org. [citado el 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer>
3. Diccionario de cáncer del NCI. Instituto Nacional del Cáncer. (2011) [citado el 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/tumor-solido>
4. Cánceres de sangre [Internet]. hematología.org. [citado el 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.hematology.org/education/patients/blood-cancers>
5. Nondedeu Arráez D. Cambios en el rol social del paciente oncohematológico: un estudio de caso. 2011; 20(3):165–8. [citado el 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962011000200006
6. Up to date. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of B cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. 2022. [citado el 4 de noviembre de 2022] Disponible en: https://www.uptodate-com.recursosbiblioteca.unab.cl/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-b-cell-acute-lymphoblastic-leukemialymphoma?search=cancer%20hematologico&usage_type=default&source=search_result&selectedTitle=7~150&display_rank=7
7. Glossary: Definitions & phonetic pronunciations. Cancer.org. 2021. [citado el 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/glossary.html?term=bone+marrow+transplant>
8. Solano C, Sanz J. Guía máster en Oncología Farmacéutica. 10ª ed. España: 2021 nov. Capítulo 4, Trasplante de factores hematopoyéticos. p. 2-3
9. Chao N. Manifestaciones clínicas, diagnóstico y clasificación de la enfermedad de injerto contra huésped aguda. Up to Date [Internet]. 2022 Sept [Citado 24 Octubre 2022]. Disponible en: https://www.uptodate-com.recursosbiblioteca.unab.cl/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-grading-of-acute-graft-versus-host-disease?search=enfermedad%20injerto%20contra%20el%20receptor&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
10. Zeiser R. Prevención de la enfermedad de injerto contra huésped. Up to Date [Internet]. 2022 Jun [Citado 24 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate-com.recursosbiblioteca.unab.cl/contents/prevention-of-graft-versus-host-disease?search=transplante%20celulas%20hematopoyeticas%20ciclospor>

- [nas&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H124062230](#)
11. Sádaba B. Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante. An Sist Sanit Navar [Internet]. 2006 [citado el 4 de noviembre de 2022];29:207–18. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400017
 12. Hardinger K. Farmacología de ciclosporina y Tacrolimus. Up to Date [Internet]. 2021 Dic [Citado 24 Octubre 2022]. Disponible en: https://www-uptodate-com.recursosbiblioteca.unab.cl/contents/pharmacology-of-cyclosporine-and-tacrolimus?search=farmacocinetica%20tacrolimus%20tph&usage_type=default&source=search_result&selectedTitle=1~150&display_rank=1
 13. Gómez R. Recomendaciones para la cuantificación de inmunosupresores en el monitoreo de drogas terapéuticas. Instituto de Salud Pública [Internet]. 2017 Enero [Citado 24 Octubre 2022]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/Recomendaciones%20para%20la%20cuantificaci%C3%B3n%20de%20inmunosupresores.pdf>
 14. Staatz CE, T. S. (2004). "Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation." Clin Pharmacokinet 43: 623-653.
 15. Jain AB, A.-E. K., Abdallah H, et al. (1993). "Pharmacokinetics of FK506 in liver transplant recipients after continuous intravenous infusion." J Clin Pharmacol 33(7): 606-611.
 16. Undre NA, S. A. (1998). "Factors affecting the pharmacokinetics of tacrolimus in the first year after renal transplantation. European Tacrolimus Multicentre Renal Study Group." Transplant Proc 30(4): 1261-1263.
 17. Huang ML, V. R., Burckart GJ, et al. (1988). "Drug binding proteins in liver transplant patients." J Clin Pharmacol 28(6): 505-506.
 18. Mekki Q, L. C., Carrier S, et al. (1993). "The effect of food on oral bioavailability of tacrolimus (FK506) in liver transplant." Clin Pharmacol Ther 53 (2): 229.
 19. Satoh S, T. H., Tachiki Y, et al. (2001). "Chrono and clinical pharmacokinetic study of tacrolimus in continuous intravenous administration." Int J Urol 8(7): 353-358.
 20. Brufau Redondo C, Fernández Blasco G, Carlos Vallejo Llamas J. Enfermedad injerto contra huésped en el trasplante hematopoyético. Piel (Barc, Internet) [Internet]. 2004;19(8):431–41. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213925104728841>
 21. Vista de Enfermedad de injerto contra huésped cutánea en el trasplante alogénico de médula ósea [Internet]. Org.ar. [citado el 30 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/497/292>
 22. Ficha técnica sandimmun solución para perfusión efg [Internet]. Aemps.es [Citado 30 de mayo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/56798/56798_ft.pdf

23. Riva, N., Cáceres Guido, P., Rousseau, M., Dip, M., Monteverde, M., Inventarza, O., Mato, G., & Schaiquevich, P. (2013). Pharmacovigilance of calcineurin inhibitor in pediatric kidney and liver transplantation. *Farmacia hospitalaria: organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*, 37(6), 441–449. <https://doi.org/10.7399/FH.2013.37.6.778>
24. Sádaba, B. (2006). Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 29, 207–218. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272006000400017>
25. De Información Científica (SIIC), S. I. (n.d.). Farmacocinética de la ciclosporina y efectos adversos. Siicsalud.com. <https://www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/25096>
26. Gabriela D, Ancona F, Ancona GF. Manifestaciones cutáneas en pacientes trasplantados [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 30 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2009/bc092f.pdf>
27. Solano C, Sanz J. Guía máster en Oncología Farmacéutica. 10ª ed. España: 2021 nov. Capítulo 4, Trasplante de factores hematopoyéticos. p. 8-12
28. Escobar L, González C, Amador R, Amador J, Cariqueo M, representación del grupo Crisol*. Consenso de farmacia clínica intensiva a nivel nacional. *Rev Med Chil* [Internet]. 2018 [citado el 2 de noviembre de 2022];146(12):1452–8. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018001201452
29. Solano C, Sanz J. Guía máster en Oncología Farmacéutica. 10ª ed. España: 2021 nov. Capítulo 4, Trasplante de factores hematopoyéticos. p. 11
30. Moreno S., D., & Martínez V., L. (2017). Ciclosporina A. *ARS medica*, 15(1), 27. <https://doi.org/10.11565/arsmed.v15i1.803>
31. Herrán C, Daniel J. Actividad antifúngica de la combinación de fluconazol con otros fármacos: un enfoque terapéutico alternativo de las candidiasis. 2018. <https://addi.ehu.es/handle/10810/28894>
32. Ficha técnica fluconazol aristo 200 mg capsulas duras efg [Internet]. Aemps.es. [citado el 31 de mayo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64952/FichaTecnica_64952.html
33. Gu TM, Lewis JS 2nd, Le H, Bubalo JS. Comparative effects of fluconazole, posaconazole, and isavuconazole upon tacrolimus and cyclosporine serum concentrations. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2022;28(6):1357–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/10781552211029046>
34. Gajardo I, Palma J, Valenzuela R, Torres JP, Salas C, et al. Evaluación de interacción medicamentosa de voriconazol-ciclosporina en pacientes pediátricos que reciben trasplante de precursores hematopoyéticos (2013-2014) [Internet]. Scielo.cl. [citado el 31 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v34n1/art02.pdf>
35. Canales-Siguero D, Caro-Teller JM, Martínez-de la Torre F, Ferrari-Piquero JM. Análisis de las interacciones farmacológicas y recomendaciones terapéuticas asociadas a la utilización de isavuconazol. *Revista de la OFIL* [Internet]. 2022 [citado el 31 de mayo de 2023];32(2):183–8. Disponible en:

- https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-714X2022000200011&script=sci_abstract&tlng=en
36. Martín, P., & Errasti, P. (2006). Trasplante renal. Anales del sistema sanitario de Navarra, 29, 79-91. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400008

ANEXOS

Anexo 1

Algoritmo de Causalidad de la OMS	
Evento clínico, con una relación temporal plausible a la administración del medicamento, no puede ser explicado por la enfermedad de base u otras drogas. La respuesta a la suspensión de la droga debería ser clínicamente plausible. Debe ser definido usando un procedimiento de readministración si es necesario.	Cierta
Evento clínico, con una secuencia temporal razonable a la administración del medicamento, e improbable que se atribuya a la enfermedad de base u otra droga, tiene una respuesta razonable a la suspensión de la droga.	Probable
Evento clínico, con una secuencia temporal razonable a la administración del medicamento, podría ser explicado por la enfermedad de base u otro medicamento. La información sobre la suspensión de la droga puede faltar o no ser clara.	Posible
Evento clínico, la cual es esencial tener más datos para una evaluación apropiada o los datos adicionales se están examinando.	Condicional
Evento clínico, con una secuencia temporal a la administración del medicamento, la cual hace improbable una relación causal, y las cuales otros medicamentos, o enfermedad de base proveen una explicación plausible.	Improbable
Evento clínico no puede ser juzgado debido a que la información es	Inclasificable

insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.	
---	--

Anexo 2

Algoritmo de naranjo			
Pregunta	Sí	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después 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 aumentar de 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

Anexo 3

Aprobación comité de ética



Servicio de Salud Metropolitano Oriente
Comité de Ética Científico

PROTOCOLO DE APROBACIÓN DE PROYECTOS CLÍNICOS

Con fecha 25 de abril de 2023, el CEC del S.S.M. Oriente analizó y aprobó el anteproyecto para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad Andrés Bello, Facultad de Medicina Escuela de Química y Farmacia, titulado:

“Análisis de las dosis habituales, incidencia de reacciones de adversas e interacciones de inmunosupresores con monitorización farmacocinética (Tacrolimus y Ciclosporina) en pacientes trasplantados de médula ósea.”

y que conducirá como Investigador Principal **Catalina Tania Saavedra Torres** en el **Hospital del Salvador** (Av. Salvador 364), con la colaboración como tutores del anteproyecto de:

- **QF Ignacio Sánchez Lombardi**
- **QF Rafael Benavente.**

Se analizó y aprobó los siguientes documentos del Proyecto de Investigación :

- Ante proyecto titulado “Análisis de las dosis habituales, incidencia de reacciones de adversas e interacciones de inmunosupresores con monitorización farmacocinética (Tacrolimus y Ciclosporina) en pacientes trasplantados de médula ósea.”

Tomó conocimiento de:

- Carta de fecha 13 de febrero de 2023. Ref. Solicitud de análisis del anteproyecto titulado “Análisis de las dosis habituales, incidencia de reacciones de adversas e interacciones de inmunosupresores con monitorización farmacocinética (Tacrolimus y Ciclosporina) en pacientes trasplantados de médula ósea.”
- Memo 18 de fecha 07 de febrero de 2023. Ref. Autorización de la Dra. Victoria Pinto Hernández, Directora (s) del Hospital del Salvador para la realización del anteproyecto titulado “Análisis de las dosis habituales, incidencia de reacciones de adversas e interacciones de inmunosupresores con monitorización farmacocinética (Tacrolimus y Ciclosporina) en pacientes trasplantados de médula ósea.

- CV de Ignacio Sánchez Lombardi

Envío a usted la nómina de los miembros permanentes del CEC del S.S.M. Oriente al 25 de abril de 2023:

Dr. Ricardo Vacarezza Y	Bioeticista (Presidente)	No institucional
Dr. Lientur Taha M.	Neurocirujano (Vicepresidente)	Inst. Nac. de Neurocirugía
Dra. M. Esther Meroni L.	Geriatra (Secretaria)	No institucional
EU Elena Núñez M.	Coordinadora	No institucional
Dra. Ingeborg López L.	Radiólogo	Inst. Nacional de Neurocirugía
Dr. Rómulo Melo Monsalve	Neurocirujano	Inst. Nac. de Neurocirugía
QF Nathalia Mondaca F.	Químico Farmacéutico	Hospital Metropolitano
Dr. Manuel Sedano Lorca	Gineco-Obstetra	Hospital Dr. Luis Tisné
Dr. Jorge Plasser Troncoso	Cirujano- Oncólogo	Hospital del Salvador
Dra. Lisette Segovia	Fisiatra	Inst. de Rehabilitación PAC
Dr. Andrés Stuardo Luengo	Neurólogo	Hospital del Salvador
Sra. Angélica Sotomayor	Abogado	No institucional
Sr. Hugo Gutiérrez Guerra	Miembro de la Comunidad	No institucional

Dra. María Esther Meroni Layes
Secretaria




Santiago, 25 de abril de 2023

