

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**USO DE KETOCONAZOL EN LA REDUCCIÓN DE LA DOSIS DE  
TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON TACROLIMUS EN EL PACIENTE  
PEDIÁTRICO TRASPLANTADO**

**SINDY NICTÉ MÉNDEZ SOVERANIS**

Tesis

Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con especialidad en Nefrología Pediátrica  
Para obtener el grado de  
Maestra en Ciencias Médicas con especialidad en Nefrología Pediátrica

Mayo 2018



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas

## Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.092.2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Sindy Nicté Méndez Soveranis

Registro Académico No.: 100021244

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Nefrología Pediátrica**, el trabajo de TESIS **USO DE KETOCONAZOL EN LA REDUCCIÓN DE LA DOSIS DE TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON TRACROLIMUS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO TRASPLANTADO**

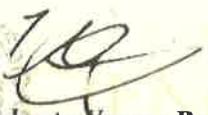
Que fue asesorado: Dr. Randall Manuel Lou Meda MSc.

Y revisado por: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para mayo

Guatemala, 24 de abril de 2018



  
Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado



  
Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Guatemala, 20 de Febrero de 2018

Doctor  
Randall Manuel Lou Meda MSc.  
**DOCENTE RESPONSABLE**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS CON**  
**ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA**  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Lou:

Por este medio informo que he **ASESORADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **SINDY NICTÉ MÉNDEZ SOVERANIS** carne **100021244**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Nefrología, el cual se titula: **USO DE KETOCONAZOL EN LA REDUCCIÓN DE LA DOSIS DE TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON TACROLIMUS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO TRASPLANTADO.**

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **SINDY NICTÉ MÉNDEZ SOVERANIS**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Randall Manuel Lou Meda MSc.  
**Asesor de Tesis**

Guatemala, 20 de Febrero de 2018

Doctor  
Randall Manuel Lou Meda MSc.  
**DOCENTE RESPONSABLE**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS CON**  
**ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA**  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Lou:

Por este medio informo que he **REVISADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **SINDY NICTÉ MÉNDEZ SOVERANIS** carne **100021244**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Nefrología, el cual se titula: **USO DE KETOCONAZOL EN LA REDUCCIÓN DE LA DOSIS DE TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON TACROLIMUS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO TRASPLANTADO.**

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **SINDY NICTÉ MÉNDEZ SOVERANIS**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.  
**Revisor de Tesis**

A: Dr. Randal Manuel Lou Meda, MSc.  
Docente responsable.  
Nefrología

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales  
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión 7 de marzo de 2018

Fecha de dictamen: 8 de Marzo de 2018

Asunto: Revisión de Informe final de:

SINDY NICTÉ MENDEZ SOBERANIS

Título:

USO DEL KETOCONAZOL EN LA REDUCCION DE LA DOSIS DE TRATAMIENTO  
INMUNOSUPRESOR CON TACROLIMUS EN EL PACIENTE PEDIATRICO TRANSPLANTADO

**Sugerencias de la revisión:**

- Autorizar examen privado.



Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales  
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

## **Agradecimientos**

**A Dios** por ser mi guía, fortaleza y sustento en todos los aspectos de mi vida, permitiéndome alcázar una meta más en el área profesional.

**A mi Familia** por su apoyo incondicional y ser parte del motor que me mueve todos los días.

**Al equipo de FUNDANIER** por ser parte fundamental de mi formación académica, en especial a **Dr. Randall Lou** por ser un excelente maestro en mi formación profesional y personal (hombro de gigante) y a **Dr. Reyes** por ser de gran apoyo y motivación en la culminación de esta etapa de mi vida.

**A mis amigas** por ser de gran apoyo en mi vida y estar siempre presentes en los momentos más difíciles en donde nos apoyamos mutuamente.

**Al Dr. Danilo Morales** por su apoyo incondicional en el trabajo de tesis.

## INDICE DE CONTENIDOS

	PÀGINA
RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS	13
IV. MATERIALES Y METODOS	14
V. RESULTADOS	22
VI. DISCUSION Y ANALISIS	26
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	31
VIII. ANEXOS	35

## INDICE DE TABLAS

	PAGINA
TABLA 1	23
TABLA 2	23

**INDICE DE GRAFICAS**

	PAGINA
GRAFICA 1	24
GRAFICA 2	24
GRAFICA 3	25

## RESUMEN

**Introducción:** Actualmente en la unidad de Nefrología Pediátrica del Hospital Roosevelt se diagnostican de 3 a 4 casos de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) al mes. El tratamiento de elección en pacientes con IRCT es el trasplante. El costo mensual del tratamiento antirechazo es alrededor de \$410 y el 65% de las familias ganan menos \$200 al mes. El gobierno provee el financiamiento antirechazo pero es limitado, por esta razón se han buscado estrategias para disminuir la dosis y disponibilidad de estos medicamentos. Conociendo que el Tacrolimus (TAC) es el medicamento antirechazo más caro del esquema y el Ketoconazol aumenta los niveles de TAC, al impedir su degradación, se propuso estudiar su combinación para reducir la dosis de TAC y analizar sus posibles efectos secundarios.

**Metodología:** Estudio cuasi experimental en la unidad de trasplante. Se revisaron los expedientes 4 meses antes del inicio de la combinación de Ketoconazol al esquema antirechazo (TAC, Micofenolato y Prednisona) y luego de 5.4 meses con esta combinación. Se utilizó la prueba t de student de medias relacionadas (nivel de confianza 95%,  $p < 0.05$ ) para evaluar el efecto inductor enzimático negativo de Ketoconazol sobre TAC. Se evaluó la estimación de tasa de filtrado glomerular, número de rechazos, efectos adversos (niveles de transaminasas) y niveles séricos de Tacrolimus.

**Resultados:** De 25 pacientes, 12 fueron sexo masculino, con una mediana de 14 años. Los pacientes fueron seguidos durante 9.4 meses. La combinación de Ketoconazol mostró una reducción en la dosis de TAC durante su combinación ( $P < 0,005$ ). Los niveles de TAC no variaron en la dosis pre y post ketoconazol. Los eventos de rechazo no fueron mayores que antes de la combinación. No hubo elevación de las transaminasas.

**Conclusiones:** La administración de ketoconazol junto con TAC ofrece una reducción a la dosis de este, sin aumentar los eventos de rechazos y efectos adversos.

**PALABRAS CLAVE:** Trasplante renal, pediatría, inmunosupresores, Ketoconazol, Tacrolimus

## I. INTRODUCCION

Guatemala un país en vías de desarrollo con una población aproximada de 16 millones de habitantes de los cuales el 60% son menores de 18 años <sup>(1)</sup>, con limitados recursos para suplir las necesidades de la población, lo que repercute en el mantenimiento de los programas de salud y por lo tanto en el tratamiento de los guatemaltecos. Las enfermedades crónico-degenerativas en el país van en aumento al igual que en el resto del mundo. Una de las enfermedades crónicas que se ha incrementado en los últimos años es la enfermedad renal crónica (ERC) que se define como anormalidades durante 3 meses o más, en la composición de orina, sangre, estudios de imágenes o biopsia renal <sup>(2)</sup>. Esta condición está relacionada con daño renal irreversible que puede progresar a insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) que es un problema importante a nivel mundial, con poca información de la epidemiología a nivel pediátrico <sup>(3,4)</sup>.

Desafortunadamente, esta enfermedad no es exclusiva de los países desarrollados, afecta todas las edades y por su magnitud, tiene gran trascendencia en salud pública <sup>(4,5)</sup>. De hecho, las poblaciones en situaciones de pobreza como la nuestra muestran una incidencia mayor de IRCT. La prevalencia IRCT muestra una curva ascendente en América Latina, estimándose para el 2019 en 700 pacientes por millón de habitantes <sup>(6)</sup>. Las tasas de incidencia de enfermedad renal terminal en niños guatemaltecos son notablemente inferiores de 4.6 por millón de personas relacionadas con la edad (pmarp), de lo que se ha reportado en la literatura en otros países (2 y 16 por millón relacionada con la edad de la población) lo que sugiere que un mayor número de casos no es identificado por el sistema de salud <sup>(7,8)</sup>.

Actualmente en la unidad de nefrología pediátrica del Hospital Roosevelt se diagnostican de 3 a 4 casos de IRCT por mes. Su procedencia en orden descendente y en los departamentos en donde es más frecuente: Guatemala, Escuintla, Sacatepéquez, Retalhuleu, Chimaltenango y Sololá. En lo referente a diagnósticos definitivos, el 60% es de origen desconocido. Cuando éstos son identificables, la causa principal son las Malformaciones nefro-uroológicas (CAKUT) <sup>(7,8)</sup>.

El tratamiento de elección en los pacientes con IRCT es el trasplante renal. En el mundo existen pocos centros especializados en nefrología pediátrica por lo que, en países desarrollados este reto es mayor <sup>(3,9,10)</sup>. La intervención quirúrgica del trasplante tiene un costo aproximado que oscila entre 12 mil y 15 mil quetzales. El tratamiento mensual para evitar el

rechazo del trasplante (terapia inmunosupresora) es alrededor de 3 a 4 mil quetzales, costo que supera el valor del sueldo mínimo de las familias promedio. La terapia inmunosupresora, juega un papel vital en la prevención del rechazo del órgano trasplantado, sin embargo, el alto costo de este tratamiento limita el número de pacientes trasplantados en nuestro medio. Estos factores repercuten en problemas de adherencia y posteriormente rechazo del injerto, lo que reduce el número de pacientes trasplantados.

Guatemala no es el único país con esta situación problemática; países como Egipto, Chile, México, Sudáfrica y Tailandia están expuestos a la misma problemática <sup>(3)</sup>. Por lo que en la actualidad se han generado diversas estrategias para reducir los costos de este tratamiento. Una de las principales estrategias que se ha utilizado es la co-administración de Ketoconazol con Tacrolimus (TAC) <sup>(10,11)</sup>. TAC es un inmunosupresor de la familia de la Calcineurina que forma parte de la piedra angular del tratamiento inmunosupresor <sup>(12,13,14)</sup>, sin embargo, sus altos costos imponen una carga financiera y el Ketoconazol un medicamento antifúngico que retarda la degradación del TAC. Uno de los estudios más reconocidos fue realizado en Egipto, en donde se reportó un ahorro por paciente de USD 4007 anualmente al adicionar Ketoconazol <sup>(3)</sup>. Esta estrategia ya se ha utilizado en la unidad de nefrología del Hospital Roosevelt desde el 2010, es por esto que, el propósito del trabajo es demostrar si existe en nuestro medio una reducción de la dosis del tratamiento de TAC en la terapia inmunosupresora de los pacientes trasplantados con la co-administración de Ketoconazol, lo que indirectamente se traduciría en la disminución de los costos del tratamiento de los pacientes pediátricos trasplantados en la unidad de nefrología del Hospital Roosevelt durante el período 2011-2015

## II. ANTECEDENTES

A nivel mundial las enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad renal crónica han aumentado su prevalencia, disminuyendo las enfermedades infecto-contagiosas gracias en parte, a la efectividad de la inmunización. Guatemala no es la excepción ya que la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecto-contagiosas ha disminuido de 76 a 62%, mientras la mortalidad por enfermedades crónicas no transmisibles ha aumentado en un 60% en los últimos 20 años <sup>(15)</sup>.

De las enfermedades crónicas no transmisibles, la Enfermedad Renal Crónica ha tomado mayor prevalencia en Guatemala a todo nivel, gracias a muchos factores dentro de los que podemos mencionar: mala alimentación, contaminación, falta de educación y anomalías congénitas no diagnosticadas oportunamente. En un país como el nuestro en el que no se tienen una adecuada distribución de los bienes y en el que existe centralización, la falta de educación, permite que la población busque las cosas más fáciles para sobrevivir y aquí se incluye uso de frituras, sopas instantáneas, bebidas carbonatadas, alimentos con preservantes, etc. que provocan que la población sea susceptible a esta enfermedad <sup>(15,16)</sup>. Tal como se definió anteriormente, Enfermedad Renal Crónica: es toda anomalía en la composición de la orina, sangre, estudio de imagen o biopsia renal, que dure tres meses o más <sup>(2)</sup>. La NKF (National Kidney Foundation) propone a través de K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) un sistema de clasificación de la enfermedad Renal Crónica en estadios del 1 a 5 que nos ayuda a prevenir y tratar la progresión de la enfermedad <sup>(2)</sup>. Siendo el estadio 5 una etapa terminal en la que se requiere una terapia de reemplazo renal.

### **Terapias de Reemplazo Renal**

Fueron creadas con el fin de prolongar la vida de los pacientes, estando conscientes que se trataban de enfermedades con un daño irreversible. En 1,861 Thomas Graham de la Universidad de Glasgow describió la difusión de cristaloides a través de una membrana semipermeable, usando el término de diálisis. Gracias a esto, Johan Abel construye el primer riñón artificial y lo utilizará en animales en 1,913, y George Haas, realizará en humanos la primera hemodiálisis en 1,924. En 1943 Willem Johan Kolff, construye la primera máquina de hemodiálisis de utilidad clínica. Las máquinas de hemodiálisis eran reservadas especialmente para pacientes con un daño reversible en los riñones (Insuficiencia Renal Aguda) debido a la

falta de un acceso vascular permanente. En 1,960 H. Scriber concibió la idea de crear un acceso vascular permanente que permitiera la hemodiálisis de forma repetida y crónicamente. Su idea fue crear una fístula arteriovenosa. En el año de 1,966 surge la técnica de Brescia Cimino, usada en la actualidad para realizar fístulas por ser más práctica y segura. Paralelamente al avance de la hemodiálisis como una opción de terapia de reemplazo renal, se desarrollaba la Diálisis Peritoneal. La técnica de lavado peritoneal había sido descrita en 1,744 por Stephen Hales y la primera diálisis peritoneal fue realizada por Ganter en 1,923. La técnica de instilar soluciones dializantes a través de una cánula rígida insertada en el abdomen, había sido utilizada en 1,946 por varios centros como tratamiento para pacientes con Insuficiencia Renal Aguda. Sin embargo, el tratamiento de pacientes crónicos se veía limitado debido a la necesidad de punciones abdominales repetidas. Tenckhoff desarrolló en 1,968 un catéter blando, que era tunelizado en el tejido subcutáneo para evitar las complicaciones infecciosas y que, por tanto, podía ser usado de manera crónica. Fue con esto que nació la Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria, en manos de Moncrieff y Popovich en el año de 1,976. La creación de la máquina de hemodiálisis, la creación de la fístula arteriovenosa y el desarrollo de la diálisis peritoneal permitió, no sólo el desarrollo de la Nefrología como rama de la Medicina, sino también la sobrevida de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica. Se logró mayor sobrevida de los pacientes y fue este el combustible para el desarrollo del campo de la Trasplante Renal. <sup>(17)</sup>

Debido a que antes de 1,954 no se contaba con el conocimiento necesario en el campo de la inmunología para entender y prevenir el fenómeno de “rechazo”, todos los intentos de “trasplante” habían fallado. Fue hasta que se acumuló suficiente conocimiento médico y técnica quirúrgica, que la humanidad pudo ver en 1,954 el primer trasplante renal exitoso. Este trasplante entre dos gemelos idénticos fue realizado por los cirujanos David Hume, Joseph Murray y J. Hartwell Harrison y por el nefrólogo J.P. Merrill. El descubrimiento de la cascada de activación del sistema inmunológico y el desarrollo de fármacos que regularon esta cascada (esteroides, azatioprina, 6 mercapto purina) llevó en 1,962 a la posibilidad de realizar trasplantes entre individuos con diferente información genética. Esto permitió que más pacientes con insuficiencia renal crónica tuvieran la posibilidad de recibir un trasplante. En 1,968 se produce un acontecimiento de máxima importancia, la publicación del Informe del Comité Especial de la Escuela de Medicina de Harvard presidido por Henry Beecher, en donde se definían los Criterios de Harvard para Muerte Cerebral. Se define “Muerte Cerebral” y la humanidad experimenta la redefinición de la muerte: ya no era el cese de las funciones cardio

pulmonares, sino el cese de las funciones cerebrales. El trasplante renal cadavérico encontraba ahora un horizonte extenso. La ciclosporina fue descubierta por el Dr. Jean Borel y en 1,978 se conocen los primeros reportes clínicos de su uso en trasplante. En 1,983 se populariza el uso de la ciclosporina, aumentando la sobrevivencia de los injertos de forma importante. En ese momento el trasplante renal llega a su etapa de madurez, constituyéndose en la mejor opción terapéutica para el paciente con Insuficiencia Renal Crónica. Luego se desarrollan nuevos fármacos que ofrecen mejores expectativas de éxito en trasplante: tacrolimus (1,986), micofenolato (1,995) y rapamicina (1,999) <sup>(17)</sup>.

El trasplante renal constituye la mejor opción de las terapias de reemplazo renal, ya que ninguna de las otras dos (HD y DP) devuelve más del 10% de la efectividad al riñón. Solo el trasplante renal sustituye todas las funciones del riñón, mejorando la calidad de vida al paciente <sup>(18,19)</sup>. El primer trasplante renal que se realizó en suelo guatemalteco ocurrió en 1,982. Con este primer programa se obtuvieron 45 trasplantes de donador vivo, en tratamiento con azatioprina y prednisona. En 1989 en el Hospital General San Juan de Dios se realizan los primeros trasplantes renales pediátricos <sup>(17)</sup>.

Sin embargo, no es hasta el año 2003 que se crea la Fundación para el Niño Enfermo Renal (Fundanier), fundada por padres de niños con enfermedades renales con el objetivo brindar una oportunidad de vida a niños y adolescentes y; capacitar profesionales de la salud para identificar a tiempo la enfermedad renal y prevenirla. En abril del 2011 se crea la primer Servicio de Nefrología Pediátrica, Hipertensión, Diálisis y trasplante renal, por un convenio entre Fundanier y el Hospital Roosevelt en Guatemala. En el 2008 inicia en la Unidad de Nefrología Pediátrica del Hospital Roosevelt el programa de trasplante renal en donde hasta la fecha hay 85 pacientes trasplantados. <sup>(7)</sup>

### **Costos de Trasplante Renal Pediátrico**

En países en vías de desarrollo en donde existen pocos centros especializados para realizar un trasplante renal, con un alto nivel de pobreza esto resulta un reto <sup>(3)</sup>. En Guatemala, en donde el salario mínimo es de dos mil quinientos quetzales mensuales para cubrir todas las necesidades del núcleo familiar, con un cálculo aproximado del costo del trasplante renal que oscila entre doce mil y quince mil quetzales y una terapia de mantenimiento para evitar el rechazo del órgano trasplantado entre 3 mil y 4 mil quetzales hace que esto se vuelva una

tarea difícil de lograr, limitando esta terapia, para evitar problema de adherencia y por lo tanto de rechazo del injerto. A nivel de Latinoamérica esta también es una problemática <sup>(20)</sup>, en México reporta que cerca del 14% de rechazos renales, son debidos a la falta de adherencia de los medicamentos <sup>(21)</sup>. Considerando la pobreza y el avance de la prevalencia de las enfermedades crónicas no trasmisibles, los científicos han generado diversas estrategias para reducir los costos de la terapia inmunosupresora <sup>(19,22,23,24,25,26,27,28,29)</sup>.

## Inmunosupresión

La inmunosupresión juega un papel vital en la prevención y tratamiento del rechazo del injerto en el receptor y en el tratamiento de varios desórdenes autoinmunes. Muchos de los inmunosupresores tienen una ventana terapéutica estrecha, tal que la concentración subterapéutica y tóxica es pequeña. Por lo tanto, debe ser una terapia individualizada, dependiendo del tipo de órgano trasplantado, tiempo del trasplante, causa del trasplante, según los protocolos de cada institución. Existen 3 tipos de rechazos del injerto que se trata de evitar con la terapia inmunosupresora: rechazo hiperagudo, agudo y crónico. De manera general los agentes inmunosupresores utilizados en la práctica habitual son <sup>(12)</sup>:

Medicamento	Mecanismo de acción
Esteroides	Se unen a receptores nucleares, modificando la expresión de genes de la célula diana. Disminuye por tanto la producción de Interleucina 2 (IL 2) y el bloqueo de la migración de macrófagos.
Inhibidores de la calcineurina	Inhibe la actividad de la calcineurina con lo que se suprime la producción de IL 2.
Antiproliferativos	Se unen a los receptores de la superficie celular e inhiben la función de las células T y de los macrófagos.

La terapia inmunosupresora se divide en dos partes, una terapia de inducción y una terapia de mantenimiento <sup>(13)</sup>.

## Terapia de inducción

El objetivo es brindar una inmunosupresión de alta intensidad, pero tiene un efecto corto plazo (6 meses) y nos ayuda a prevenir el rechazo hiperagudo y agudo. Además, se utiliza con más frecuencia y agresividad en paciente con un riesgo inmunológico alto (PRA + 50%, transfusiones sanguíneas, rechazos injerto previos). Esta terapia se realiza previo al trasplante y por lo general al cuarto día del trasplante. <sup>(13)</sup>

A continuación, se describen los diferentes medicamentos usados para el tratamiento de inducción:

Tratamiento	
Monoclonal	OKT-3 Basiliximab Daclixumab
Policlonal	Atgam Timoglobulina

El esquema de inducción que se utiliza en FUNDANIER, sabiendo que pacientes son de bajo riesgo inmunológico es con anti CD25 (Basiliximab) 20 mg IV previo al trasplante y se repite la dosis a los 4 días posterior al trasplante renal. <sup>(13)</sup>

## Terapia de Mantenimiento

El objetivo de esta terapia es brindar una inmunosupresión a largo plazo para evitar el rechazo crónico y por lo tanto la pérdida del injerto. Con esta terapia se busca eliminar o disminuir las dosis de los esteroides debido a los efectos secundarios a largo plazo. El esquema de mantenimiento que se utiliza en FUNDANIER es el siguiente:

Esquema 1	Esquema 2
Esteroides	Esteroides
Micofenolato	Azatioprina
Tacrolimus	Tacrolimus

(Danovitch 2002)

Se inicia con el primer esquema, que es el mismo utilizado en el primer mundo, sin embargo, por costos al año del trasplante se cambia al segundo esquema.

### **Tacrolimus (TAC)**

Es un fármaco que pertenece a la familia de los macrólidos <sup>(12,13,14,30)</sup>, actúa en el interior del citoplasma, se une con una inmunofilina específica conocida con FKBP. Este complejo interviene en tres actividades metabólicas específicas:

1. Bloquea la actividad fosfatasa de la calcineurina inhibiendo la transcripción de genes como la IL 2.
2. Inhibe la proliferación y activación de las células T y síntesis de linfocitos T citotóxicos (principales responsables del rechazo del trasplante).
3. Detiene el crecimiento y diferenciación de células B, al interferir la expresión de receptores de IL 4 y las síntesis de IL5.

#### Farmacocinética Tacrolimus <sup>(12,13,14,30)</sup>

Absorción	Alcanza su pico máximo 0.5-1 hr La absorción se dificulta por su baja solubilidad y motilidad gastrointestinal
Distribución	Llega a la mayoría de los tejidos Atraviesa la placenta Unión reversible a proteínas plasmáticas y hematíes
Metabolismo	Vía citocromo P 450 III A (CYP3A4) Hígado e intestino (intestino delgado) Vida media 12 horas
Excreción	90% se elimina por la bilis 10% se elimina por la orina

En pediatría la farmacología varía debido a la inmadurez de las enzimas encargadas de su metabolismo que se dan a nivel citocromo P450. Se ha reportado un aumento de la dosis de hasta cinco veces su dosis administrada en un adulto. <sup>(12,13,14, 30)</sup>

### **Dosis en Pediatría**

Según la presentación son las siguientes:

Vía oral: se inicia 0.1-0.3 mg/kg/día c/12 horas

Vía intravenosa: se inicia con 0.06- 0.1 mg/kg día C/4 horas infusión continua

La presentación con la que contamos en nuestro hospital de la vía oral de 1 mg.

### **Métodos de Determinación**

Se utilizan para asegurar una dosis terapéutica eficaz y evitar las intoxicaciones o subdosis, debido a su gran variabilidad y disponibilidad en cada paciente. Se pueden aplicar distintos métodos:

MEIA: Inmunoensayo de micropartículas ligadas a enzima

EMIT: Inmunoensayo enzimático multiplicado cuantitativo

HPLC: Cromatografía líquida de alta presión

La toma de la muestra de sangre debe de ser extraída 12 horas después de la última dosis para asegurar tomarla en el nivel valle (concentración más baja del fármaco que se encuentra presente en sangre). El nivel óptimo oscila entre 5 y 10 ng/ml. En nuestro hospital tenemos la ventaja de contar con la medición de niveles de Tacrolimus, para mantener un nivel óptimo inmunosupresor.

### **Efectos Adversos**

Dentro de los efectos adversos, relacionados con el nivel sanguíneo alto o bajo de la concentración del tacrolimus tenemos:

Efecto secundario	Síntomas y/o signos
Neurotoxicidad	Cefalea, parestesias en extremidades, tremor, sensibilidad a la luz, convulsiones
Nefrotoxicidad	Hipertensión, hiperkalemia, hipomagnesemia, aumento BUN y Creatinina

## Interacciones Medicamentos

Acción	Interacción
Interacción farmacocinética a nivel citocromo P450-3A4 provocando aumento de su concentración	Toronja, Ketoconazol, Claritromicina, Eritromicina, Clotrimazol, Fluconazol, Itraconazol, Diltiazem, Nifedipino, Danazol
Interacción farmacocinética por inhibición de su absorción: provocando disminución de su concentración	Consumo de alimentos junto con la toma del tacrolimus, hidróxido de aluminio, óxido de magnesio
Interacción farmacocinética por aumento en el metabolismo vía P450-3A4	Rifampicina, Metrotexato, Carbamacepina, Fenitoina, Fenobarbital, Niviparina
Interacción farmacodinamia potenciando neurotoxicidad	Aciclovir, Amantadina. Griseofulvina
Interacción farmacodinamia potenciando nefrotoxicidad	Aciclovir, Ibuprofeno, Ciclosporina, Vancomicina

### Ketoconazol

Es un medicamento antifúngico, inhibidor del citocromo P450-3A4 (CYP 3A4), con predominio intestinal y la glicoproteína P. Interacciona con el Tacrolimus, aumentando un 600% su concentración en sangre, aumenta en un 120% la biodisponibilidad <sup>(10)</sup>. En cuanto a su seguridad en el 2013, la FDA limitó su uso debido a los efectos adversos a nivel hepático y de las glándulas suprarrenales a dosis terapéuticas para infecciones micóticas. <sup>(31)</sup> Sin embargo, en este estudio se usaron dosis inferiores a la dosis terapéutica habitual y se realizó en un periodo transicional previo a la limitación de su uso.

### Terapia combinada de Tacrolimus y Ketoconazol

Conociendo la problemática económica a nivel mundial, se pusieron en marcha estrategias para ayudar a reducir los costos de la terapia inmunosupresora. Una de las estrategias utilizadas en los últimos años es la co-administración de Ketoconazol y Tacrolimus, ya que

ambos medicamentos sobre el mismo sistema enzimático. El Ketoconazol un antifúngico que es inhibidor CYP450 3A4 y de las P glucoproteínas, mientras que el Tacrolimus se metaboliza en el mismo sistema a nivel hepático e intestinal. Al inhibir la CYP450 3A4 y la P glucoproteína, se retrasa el metabolismo del Tacrolimus. <sup>(10,11)</sup> Es por ello que la co-administración de Ketoconazol con Tacrolimus, aumenta la vida media de este último. Múltiples estudios se han realizado para evaluar la efectividad y significancia del resultado de esta interacción de los inhibidores de la calcineurina, no solo a nivel de costos sino también a nivel de seguridad para el paciente <sup>(10,11, 22,23,24,25,26,27,28,29)</sup>.

Se han realizado números estudios en países con limitantes económicas que favorezcan la práctica de un trasplante renal, dentro es estos estudios podemos mencionar: Un estudio realizado en Egipto aleatorizado prospectivo con una muestra de 100 pacientes con un seguimiento de 10 años, que evaluó la reducción de los costos y la seguridad de la co-administración de Ketoconazol con la ciclosporina (medicamento inmunosupresor, de la familia de los anticalcineurínicos), encontrando una reducción de la dosis en un 65% y en los costos del 63% a los 10 años y una mejora en la respuesta de la ciclosporina para estabilizar el riñón, los efectos adversos fueron similares en ambos grupos. Recomendado la utilización de esta combinación terapéutica <sup>(24)</sup>. Otro estudio prospectivo aleatorizado en Egipto, con un seguimiento de 2 años, evaluó 70 pacientes post trasplante renal (16-45 años), dividiéndolos en 2 grupos: un grupo con monoterapia con Tacrolimus y otro grupo con Tacrolimus mas Ketoconazol (100mg/día), encontrando como resultado una reducción de la dosis en el grupo que se intervino con la doble terapia de 54% y el porcentaje de la reducción de los costos fue de 53%. La conclusión del estudio, se sugiere que es efectiva la terapia doble (Tacrolimus mas Ketoconazol), obteniendo un impacto excepcional en los costos de tratamiento y mejora el resultado del injerto. <sup>(10)</sup>

La Sociedad Americana de Farmacología Clínica y Terapéutica, publicó un estudio de la combinación del Ketoconazol junto con los fármacos anticalcineurínicos, reportando que la combinación altera la farmacocinética del TAC aumentando el tiempo de su vida media. En este estudio en adultos, se utilizó dosis de Ketoconazol 200mg/día a largo plazo, la cual fue segura para evitar hepatotoxicidad <sup>(11)</sup>. Se incluyó 6 pacientes adultos sanos, a todos se administró monoterapia con Tacrolimus por 7 días, al octavo día se agregó Ketoconazol. Se encontró un incremento en la biodisponibilidad del Tacrolimus oral y en la reducción de sus

dosis en un 60%, encontrando también que el Ketoconazol no tiene mayor efecto en la formulación intravenosa <sup>(11)</sup>.

Otro estudio retrospectivo acerca del costo-beneficio, de la combinación de Tacrolimus con Ketoconazol realizado en México, incluyó 11 pacientes adultos a lo largo de 2 años. Se confirma la reducción de la dosis del Tacrolimus y por ende una reducción de los costos equivalente al 78 % <sup>(29)</sup>.

Aunque no existen más estudios realizados en países como el nuestro, existe suficiente evidencia para poder tomarlo con una estrategia en la reducción de dosis y costos para el paciente. Este es el primer estudio que se realiza en Guatemala para evaluar la efectividad y seguridad en cuanto a la reducción de la dosis, en la coadministración de Tacrolimus y Ketoconazol.

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

**3.1.1** Determinar el efecto farmacológico del Ketoconazol sobre el efecto inmunosupresor del Tacrolimus en el paciente trasplantado renal de la unidad de nefrología pediátrica del Hospital Roosevelt durante el periodo 2011-2015.

#### **3.2 OBJETIVO ESPECIFICOS**

**3.2.1** Determinar el impacto en la asociación de Tacrolimus y Ketoconazol en la reducción de la dosis y su efecto favorable como potenciador inmunológico.

**3.2.2** Determinar el riesgo de efectos adversos cuando los pacientes son expuestos a Tacrolimus y Ketoconazol en comparación con el uso de Tacrolimus sin Ketoconazol

**3.2.3** Determinar el impacto de la asociación de Ketoconazol con Tacrolimus en la función renal, determinada por eTFG y rechazo de órgano donante en los pacientes expuestos.

## **IV. MATERIAL Y METODOS**

### **4.1 TIPO DE ESTUDIO:**

Cuasi experimental

### **4.2 POBLACIÓN:**

Pacientes trasplantados en la unidad de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante Renal del departamento de pediatría, Hospital Roosevelt.

### **4.3 SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

#### **4.3.1. Marco muestral:**

Fue constituida por todos los pacientes trasplantados en la unidad de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante renal del departamento de pediatría, Hospital Roosevelt, ubicado en la calzada Roosevelt zona 11 de esta capital; que tuvieron tratamiento con Tacrolimus y Ketoconazol, con al menos de 3 meses de haber sido trasplantados.

#### **4.3.2. Muestra**

Fue constituida por 25 pacientes trasplantados en la unidad de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante renal del departamento de pediatría, Hospital Roosevelt, ubicado en la calzada Roosevelt zona 11 de esta capital; que presenten tratamiento con Tacrolimus y Ketoconazol, con al menos de 3 meses de haber sido trasplantados, que cumplieron los criterios de inclusión.

### **4.4 CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Pacientes Guatemaltecos.
- Pacientes femeninos y masculinos.
- Pacientes menores de 18 años
- Paciente que durante su seguimiento recibieron una combinación de Tacrolimus con Ketoconazol y sin Ketoconazol
- Pacientes con al menos 3 meses de haber recibido un trasplante renal

#### **4.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes con menos de 3 meses de haber recibido un trasplante renal
- Paciente que durante su seguimiento no recibieron una combinación de Tacrolimus con Ketoconazol

#### **4.6 VARIABLES:**

- Sexo
- Edad
- Talla
- Creatinina plasmática
- eTFG (estimación de la Tasa de Filtrado Glomerular)
- Dosis Ketoconazol
- Dosis de Tacrolimus
- Niveles séricos Tacrolimus
- Rechazo del Injerto
- Reacción adversos Ketoconazol
- Efectos Adverso Tacrolimus
- Ingresos Hospitalario debido a efectos adversos

#### 4.7 OPERALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Tiempo después del nacimiento	4 a 18 años	Cuantitativa Independiente	Razón	4 a 18 años
Sexo	Condición de género que se clasifica en hombre ó mujer	Sexo del paciente Masculino Femenino	Cualitativa Independiente	Nominal	Femenino  Masculino
Talla	Es la medición de la estatura o longitud del cuerpo humano desde la planta de los pies hasta el vértice de la cabeza.	Medición en metros y centímetros por medio de un tallímetro	Cuantitativo Independiente	Razón	cm
Creatinina plasmática	Producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que habitualmente produce el cuerpo en una tasa muy constante (dependiendo de la masa de los músculos.	Medición de los niveles de creatinina en sangre 0.4-1.4 mg/dl Se usará el valor más bajo de creatinina en mg/dl durante los primeros 3 meses post trasplante.	Cuantitativa Independiente	Razón	mg/dl

Estimación del Filtrado glomerular (eTFG)	Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman	Cálculo por medio de la fórmula <b>Schwartz</b>  $K \text{ (constante)} \times \frac{\text{Talla}}{\text{Creatina Sérica}}$ K: 0.55 K: constante relacionada con la edad en niños	Cuantitativa dependiente	Razón	Estadio I: > 90 Estadio II: 89-60 Estadio III: 50 a 30 Estadio IV: 29 a 15 Estadio V: <15
Dosis Ketoconazol	Inhibición de Citocromo P450	1-2 mg/kg/día	Cuantitativa Dependiente	Razón	mg/kg
Dosis de Tacrolimus	Cantidad de fármaco efectiva/principio activo de un medicamento expresado en cantidad por unidad de toma, de volumen o peso en estrecha relación con la presentación que se suministrará de una sola vez.	0.1-0.2 mg/dl	Cuantitativa Dependiente	Razón	mg/dl
Niveles séricos Tacrolimus	Nivel del fármaco medido en la sangre para obtener el efecto apropiado	Medición de los niveles Tacrolimus en sangre 5 a 7 ng/mL (12 horas después de la dosis)	Cuantitativa Dependiente	Razón	nm/ml
Rechazo del Injerto	Es un proceso en el cual el sistema inmunitario del receptor de un trasplante ataca al órgano o tejido trasplantado.	Elevación en creatinina sin una causa aparente que resulta en aumento dosis tratamiento con esteroide Si/No	Cualitativa Dependiente	Nominal	SI/NO

Efectos adversos Ketoconazol	Reacción nociva y no deseada que se presenta después de la administración de un fármaco a dosis terapéutica	Transaminasas, arriba del nivel dentro de rango normal del laboratorio  Si/No	Cualitativa Dependiente	Nominal	Si/No
Efectos Adverso Tacrolimus	Reacción nociva y no deseada que se presenta después de la administración de un fármaco a dosis terapéutica	Neurotoxicidad (tremor) Nefrotoxicidad aumento en creatinina correspondiente a nivel de Tacrolimus  Hiperglicemia  Si/No	Cualitativa Dependiente	Nominal	Si/No
Ingresos Hospitalario debido a efectos adversos	Número de ingreso hospitalarios secundario a efecto adverso Tacrolimus o Ketoconazol	Si/No	Cualitativa Dependiente	Nominal	Si/No

#### **4.8 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:**

(Ver Anexos)

#### **4.9 PROCEDIMIENTO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS:**

##### **4.9.1 Técnica**

Observación sistemática y traslado de información de un documento a otro.

##### **4.9.2. Procedimientos**

Paso 1

- a) Autorización por el Jefe del Servicio la unidad de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante Renal del departamento de pediatría, Hospital Roosevelt ubicado en la calzada Roosevelt para realizar el estudio.
  
- b) Autorización por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Roosevelt.

Paso 2:

- a) Se calificaron los expedientes de los pacientes trasplantados en la unidad de nefrología, mediante los criterios de inclusión como candidato apto para el estudio.
  
- b) Se realizó una revisión sistemática de los expedientes de los pacientes, todos los días por medio del investigador durante 1 mes.
  
- c) Se tomaron los datos de todas las variables a interés.

Paso 3

- a) Para evaluar el efecto inductor negativo del Ketoconazol sobre el Tacrolimus y así determinar la disminución de la dosis del Tacrolimus, se realizó el siguiente procedimiento:

Los registros se revisaron 6 veces con un equivalente de 9.4 meses (un promedio de 2 meses entre cada visita). 3 veces antes de la combinación de Ketoconazol y 3 veces después.

Es decir que revisamos los registros 4 meses antes de comenzar la combinación de Ketoconazol con el tratamiento inmunosupresor (Tacrolimus, Micofenolato y Prednisona) registrando la dosis de Tacrolimus y 5.4 meses después con la combinación (Tacrolimus, Micofenolato y Prednisona y Ketoconazol) registrando la dosis de Tacrolimus. El Ketoconazol utilizado en el protocolo fue (Ketospor®) suspensión 100 mg/5 ml, con dosis entre 1 -2 mg/kg/día, una sola toma y Tacrolimus (Prograf®) cápsulas 1 mg, con dosis 0.10 - 0.20 mg/kg/día, dividido en 2 tomas.

- b) La efectividad y dosis terapéutica del tratamiento con Tacrolimus, se evaluó por medio de la medición de los niveles séricos de Tacrolimus registrados en el expediente, el rango terapéutico esperado se encontraba entre 5-7 ng/ml.
  
- c) La estimación de la tasa de filtrado glomerular (eTFG), estimado por la fórmula de Schwartz, antes y después de la combinación de Ketoconazol.
  
- d) Evaluación de la hepatotoxicidad del Ketoconazol se evaluó por la medición de las pruebas de función hepática (transaminasas) al inicio, es decir antes de inicio de la combinación de Tacrolimus con Ketoconazol y después de la última visita con esta combinación.
  
- e) La presencia de rechazo del injerto se determinó por un aumento del 50% de la creatinina sérica, sin causa aparente y que requirió tratamiento con esteroide (rechazo clínico) o que se haya documentado por biopsia renal y que estuviera registrado en el expediente médico.

## **4.10. PLAN DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

### **4.10.1. Plan de procesamiento**

Se digitalizó cada día en una base de datos creada, en el programa estadístico Excel 2015 y en el programa Epiinfo v 7, la información obtenida de cada expediente de paciente trasplantado.

### **4.10.2. Análisis de datos**

- Para analizar y evaluar si el Ketoconazol tiene un efecto inductor negativo enzimático que favorece la reducción de la dosis de Tacrolimus se utilizó, un nivel de confianza del 95%, con un valor de  $p$  valor menor 0.05; Se utilizó  $t$  de student para diferencias medias relacionadas o pareadas. Posteriormente se construyeron tablas y gráficas para presentar los resultados.

## V. RESULTADOS

De los 73 pacientes trasplantados en el periodo del 2011 a 2015, 25 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, 12 (48%) pacientes eran de sexo masculino y la edad media fue  $13 \pm 2.3$  años. Los pacientes incluidos en el estudio tenían un promedio de 18,5 meses de ser trasplantados.

La dosis de Tacrolimus (mg/ kg/día) no mostró variación durante las visitas antes de iniciar la combinación de Ketoconazol al esquema inmunosupresor habitual que incluye Tacrolimus, Micofenolato y Prednisona. Sin embargo, hubo una disminución significativa de la dosis de Tacrolimus en todas las visitas durante la combinación de Ketoconazol (Tabla y gráfica 1). La dosis de Tacrolimus después de la combinación con Ketoconazol demuestran una disminución aproximada del 50% de la dosis.

La estimación de tasa de filtrado glomerular (eTFG) mostró una diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) después del inicio de Ketoconazol y en cuanto a los niveles de Tacrolimus séricos (ng/dl) no mostraron una diferencia significativa después de la combinación de Ketoconazol durante el tiempo del seguimiento (tabla 2).

Se documentaron 10 episodios de rechazo durante la duración del estudio. De estos 8 (80%) se informaron durante las visitas antes de la combinación de Ketoconazol y 2 (20%) episodios después de añadir Ketoconazol en el protocolo inmunosupresor. No se documentó elevación de las transaminasas, cuadros de neurotoxicidad y elevación de creatinina secundario a la administración de Ketoconazol y Tacrolimus respectivamente durante el seguimiento del estudio.

**Tabla 1**

Media de dosis de Tacrolimus (mg/kg/día) y la media de dosis de Tacrolimus (mg/kg/día) con el uso Ketoconazol durante las visitas de los 25 pacientes trasplantados en el Servicio de Nefrología Pediátrica FUNDANIER del Hospital Roosevelt.

Variable	Tacrolimus			Tacrolimus + Ketoconazol		
	1ra Evaluación Media ± sd	2da Evaluación Media ± sd	3ra Evaluación Media ± sd	1ra Evaluación Media ± sd	2da Evaluación Media ± sd	3ra Evaluación Media ± sd
Dosis	0.13± 0.04	0.12±0.05	0.11±0.05	0.09±0.05*	0.07±0.03*	<b>0.06±0.03*</b>

Fuente base de datos

\* ( $p < 0.05$ ) estadísticamente significativo t de student para diferencias muestras relacionadas, visitas con Ketoconazol versus visitas sin Ketoconazol. Dosis mg/kg/día

**Tabla 2**

Media de la Estimación Tasa de Filtrado Glomerular (eTFG) y media de los Niveles de Tacrolimus con y sin el uso Ketoconazol durante todas las visitas en los 25 pacientes trasplantados en el Hospital Roosevelt servicio de Nefrología Pediátrica FUNDANIER

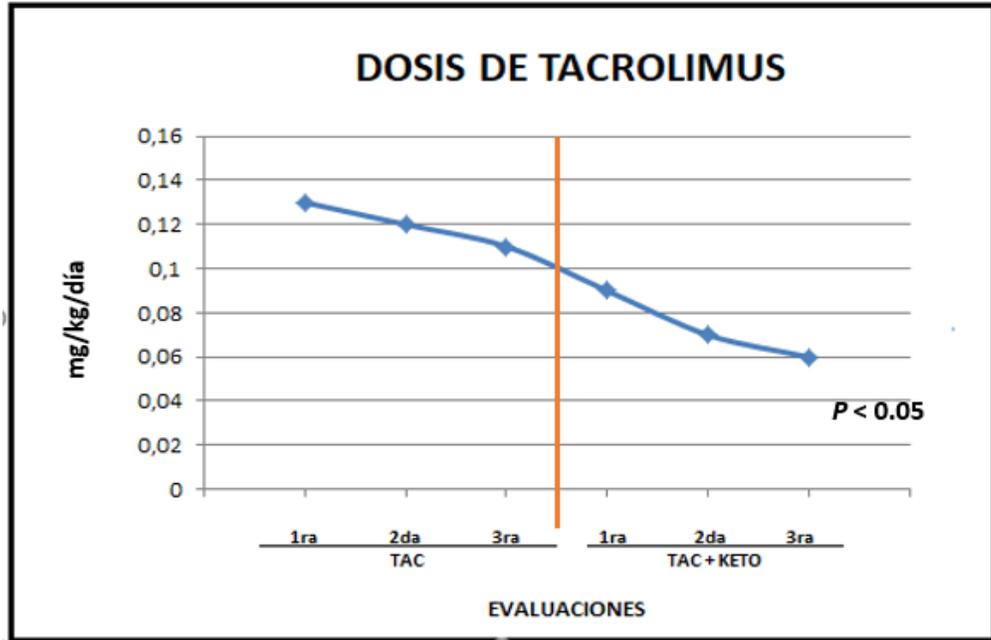
Variable	Tacrolimus			Tacrolimus + Ketoconazol		
	1ra Evaluación Media ± sd	2da Evaluación Media ± sd	3ra Evaluación Media ± sd	1ra Evaluación Media ± sd	2da Evaluación Media ± sd	3ra Evaluación Media ± sd
eTFG			69.2±29.7	63.6± 21.4	64.2±21.0	71.2± 27.6*
Niveles TAC	7.4±2.6	7.4±2.5	7.4±2.6	8.8±4.9	6.9±3.6	6.8±3.2

Fuente: Base de Datos

\* ( $p < 0.05$ ) estadísticamente significativo t de student para diferencia de muestras relacionadas primera evaluación contra tercera evaluación.  
eTFG (1.73ml/min/1.73m<sup>2</sup>)  
Niveles Tacrolimus (TAC) ng/ml

**Grafica 1**

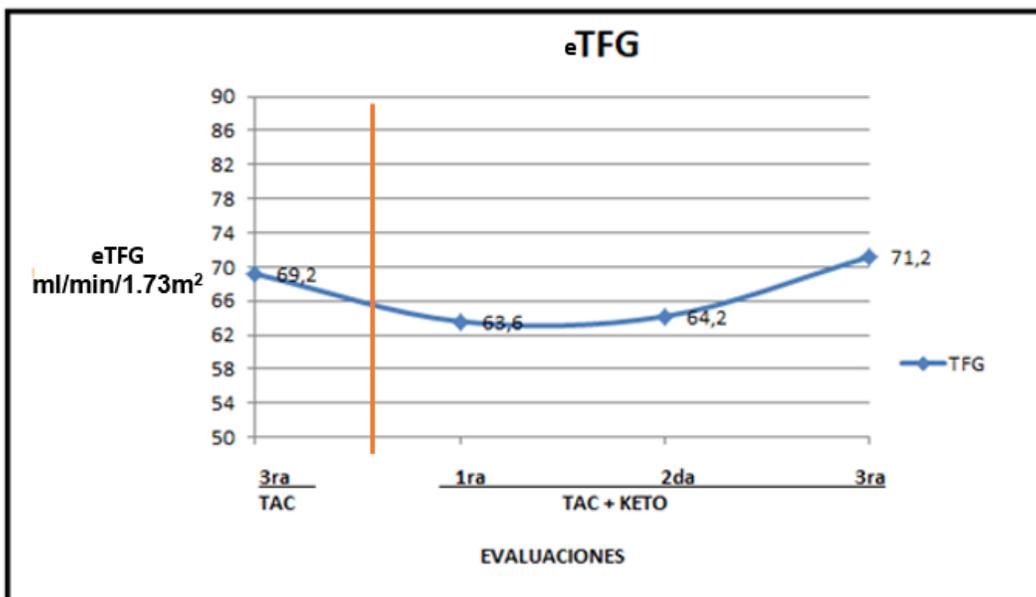
Media de Dosis de Tacrolimus (mg/kg/día) y la media de dosis de Tacrolimus (mg/kg/día) con el uso Ketoconazol durante las visitas de los 25 pacientes trasplantados en el Servicio de Nefrología Pediátrica FUNDANIER del Hospital Roosevelt



Fuente: tabla 1

**Grafica 2**

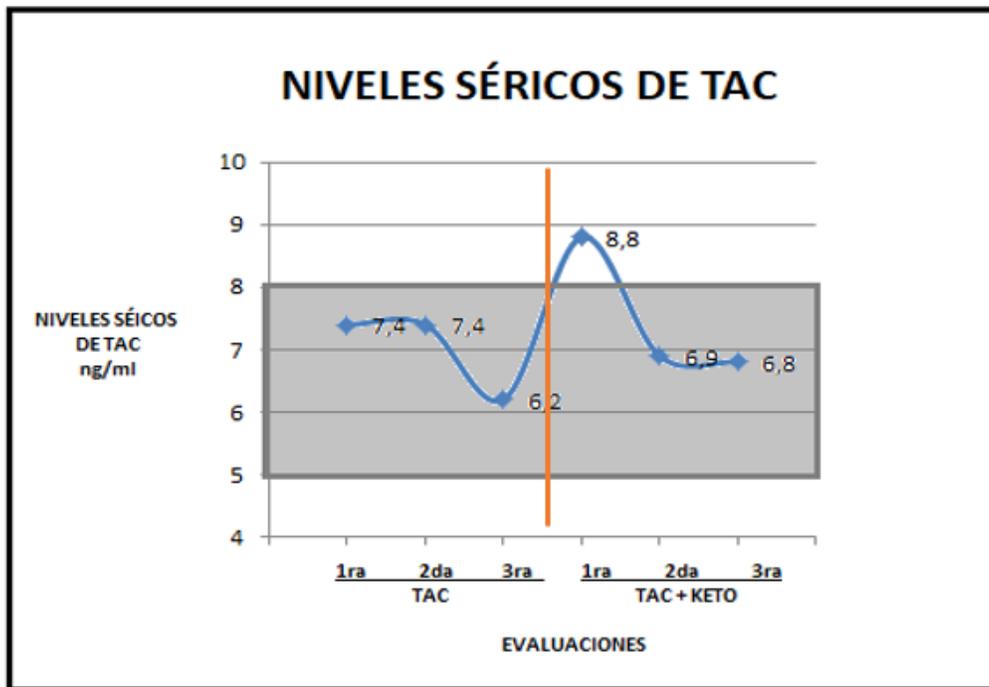
Media de la Estimación Tasa de Filtrado Glomerular (eTFG) con y sin el uso Ketoconazol durante todas las visitas en pacientes trasplantados en el Hospital Roosevelt servicio de Nefrología Pediátrica FUNDANIER



Fuente: tabla 2

### Grafica 3

Media de los Niveles de Tacrolimus con y sin el uso Ketoconazol durante todas las visitas en pacientes trasplantados en el Hospital Roosevelt servicio de Nefrología Pediátrica FUNDANIER



Fuente: tabla 2

## VI. DISCUSION Y ANALISIS

Este es el primer estudio realizado en Guatemala, que investiga la combinación del Ketoconazol con Tacrolimus (TAC), este último un medicamento que se considera piedra angular de la terapia inmunosupresora en pacientes trasplantados del riñón.

La insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) es un problema importante que se ha incrementado en la última década a nivel mundial. Desafortunadamente, esta enfermedad no es exclusiva de los países desarrollados <sup>(4,5)</sup>. El tratamiento de elección del paciente con IRCT es el trasplante renal y la terapia inmunosupresora juega un papel vital en la prevención del rechazo del órgano trasplantado <sup>(3)</sup>. Sin embargo, el alto costo de este tratamiento limita el número de pacientes trasplantados en nuestro medio <sup>(9,10)</sup>. En un estudio realizado en nuestra unidad de Nefrología por la Universidad Francisco Marroquín referente a los costos de los medicamentos inmunosupresores, se encontraron beneficios financieros al cambiar Micofenolato por Azatioprina (medicamentos inmunosupresores) al año de trasplante, reduciendo los costos de la terapia inmunosupresora.

El TAC es fármaco inmunosupresor cuya efectividad desde su introducción ha sido bien establecida <sup>(12,13,14)</sup>. Sin embargo, el TAC es un medicamento costoso, lo que lo hace inaccesible para una gran proporción de pacientes en países en desarrollo como el nuestro. En la actualidad existen medicamentos como el Ketoconazol que retarda la degradación metabólica del Tacrolimus. Al combinar ambos medicamentos, el efecto obtenido es la disminución en la cantidad de la dosis de Tacrolimus, que a lo largo del tratamiento se traduciría en menos costos <sup>(10,25.26.27.28.29)</sup>.

En el presente trabajo investigamos si el uso de Ketoconazol en nuestro medio es una medida que nos ayudaría a disminuir la dosis del tratamiento con Tacrolimus en la terapia inmunosupresora de los pacientes pediátricos trasplantados en la unidad de nefrología del Hospital Roosevelt y estudiamos los efectos de la administración conjunta de Ketoconazol con TAC a corto plazo en pacientes pediátricos receptores de trasplante de riñón. Este es el primer estudio en Guatemala en el que se estudia la seguridad del paciente (función renal, rechazos) con esta combinación.

Este estudio confirma observaciones previas de que la administración concomitante de Tacrolimus y Ketoconazol a receptores de trasplante renal, reduce significativamente la dosis y el costo de Tacrolimus. La magnitud de la reducción es consistente con los valores informados por El-Dahshan et al <sup>(28,29)</sup>, quienes observaron un 59% en la reducción de la dosis. Demostrando en nuestro estudio que la reducción de la dosis de TAC es del 50 % ( $p < 0.05$ ) y por consiguiente un ahorro de costos de la terapia inmunosupresora al final del seguimiento. Esto sucede gracias al mecanismo de acción y la interacción de ambos medicamentos. Por su parte el TAC es un inhibidor de la calcineurina químicamente reconocido como un macrólido y se utiliza como un agente inmunosupresor eficaz para prevenir o tratar el rechazo del injerto en el trasplante renal. El TAC es metabolizado por el sistema enzimático del citocromo P-450, la isozima predominantemente es la CYP3A4. El Ketoconazol un fármaco antifúngico bien conocido puede aumentar la biodisponibilidad de Tacrolimus mediante la inhibición de su metabolismo a través de P450 3A4. Esta fuerte unión del Ketoconazol al sistema enzimático de la Citocromo P-450, da como resultado la inhibición del metabolismo de TAC aumentando su biodisponibilidad.

En este estudio, ninguno de los pacientes mientras se administró Ketoconazol experimentó deterioro de la función renal. Manteniendo los valores de la estimación de la tasa de filtrado glomerular (eTFG) sin cambios estadísticamente significativos al compararlos antes del inicio del Ketoconazol con su posterior combinación. Sin embargo, se encontró una mejora significativa ( $p < 0.05$ ) en el eTFG en la última visita una vez iniciado el Ketoconazol. Esto podría explicarse porque al disminuir la dosis de TAC, se reduce la nefrotoxicidad secundaria a la disminución de flujo a nivel de la arteriola aferente.

En cuanto a la seguridad del uso del Ketoconazol, al igual que otros estudios, el nuestro demuestra seguridad al combinar Ketoconazol con TAC en receptores de trasplante renal. No se reportó aumento de la tasa de rechazos durante la combinación con TAC, ni alteración de las pruebas de función hepática. Esta seguridad de la administración de Ketoconazol puede ser debida al uso de dosis bajas (1mg/kg/día) del mismo y a la reducción concomitante en la dosis de TAC.

Este estudio tiene varias limitaciones, la principal limitación es que se trata de una muestra no aleatoria y con seguimiento corto, sin embargo, el estudio no fue de tipo experimental debido a que por restricciones en el presupuesto en disponibilidad de Tacrolimus en ese período, fue necesario buscar otras opciones terapéuticas, como lo es la combinación de TAC con Ketoconazol, para no discontinuar su uso. A pesar de que la intención del estudio no fue justificar la economía de la terapia combinada, se puede inferir que la combinación de Ketoconazol se disminuye el costo de la terapia inmunosupresora.

La ventaja económica de agregar Ketoconazol a los regímenes de inmunosupresión estándar para receptores de trasplante de riñón en países en desarrollo es evidente. Este estudio destaca los beneficios metabólicos del Ketoconazol, que de forma segura reduce de manera significativa la dosis de TAC y por lo tanto del costo, que es de gran preocupación en los países en desarrollo.

## 6.1 CONCLUSIONES

6.1.1 El agregar Ketoconazol al inmunosupresor Tacrolimus mostró una marcada reducción en la dosis de Tacrolimus durante la administración de la combinación ( $p < 0,005$ ).

6.1.2 La dosis de Tacrolimus después de la combinación con Ketoconazol se redujo en un 50%, sin encontrar una variación significativa en los niveles séricos de Tacrolimus después de la combinación, manteniendo el efecto inmunosupresor esperado.

6.1.3 No se encontraron efectos adversos después de la combinación de Tacrolimus y Ketoconazol durante el seguimiento de los pacientes.

6.1.4 Al compararla antes y después de la combinación de Tacrolimus con Ketoconazol no se encontró una diferencia significativa en la eTFG.

6.1.5 Los eventos de rechazo del injerto no fueron más frecuentes durante de la combinación de Tacrolimus con Ketoconazol, cuando se compara con el periodo de observación previo a la combinación.

## **6.2 RECOMENDACIONES**

6.2.1 Incluir dentro del protocolo de inmunosupresión el uso de Ketoconazol.

6.2.2 Realizar estudios adicionales con un periodo más prolongado de seguimiento y mayor número de pacientes.

6.2.3 Realizar estudios moleculares que incluyan polimorfismos en el metabolismo genético del Tacrolimus, para identificar a la población de pacientes que se beneficiarían con esta combinación.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INE. (2017) Proyecciones de Población 2000-2020 con base al Censo 2002. Instituto Nacional de Estadística, Guatemala.
2. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2012, Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, Volume 3, Issue 1 |. <http://www.kidney-international.org>
3. Rizvi, Sultan, et al. 2013 Pediatric Kidney Transplantation in the Developing World: Challenges and Solutions. American Journal of Transplantation 2013; 13: 2441–2449
4. Warady, Chadha V. 2007. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1999-2009.
5. Wetmore J, Collins A. 2016. Global challenges posed by the growth of end-stage renal disease. *Renal Replacement Therapy* (2016) 2:15
6. González Bedat Maria et al. El Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal: la importancia del desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica, *Nefrología Latinoamericana*. Volumen 14, Is 1, enero– marzo 2017, Pag 12-21
7. Lou-Meda, R. Comprehensive approach to pediatric kidney diseases in Guatemala Foundation for Children with Kidney Diseases (FUNDANIER). *Clinical Nephrology*, Vol. 83 – Suppl. 1/2015 (S1-S4)
8. Ceron A, Fort, Morine et al. Chronic Kidney disease among children in Guatemala. *Pan American Journal of Public Health*. 2014; 36 (6:376-82)
9. Homel, K et al., 2010. Regional and social inequalities in chronic renal replacement therapy in Denmark. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25 (8), pp 2624-2632. Available at: <http://ndt.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/ntd/gfg110> [Accessed January 27, 2015]
10. Farouk K et al, 2006. Ketoconazole Tacrolimus coadministration in kidney transplant recipients: Two –Year results of a prospective randomized study. *American Journal of nephrology* 26, 293-298.
11. Floren et al, 1997. Tacrolimus oral bioavailability doubles with coadministration of Ketoconazole. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Volume 62, number 1.

12. Patiño, Nicandro Mendoza. Farmacología médica / Medical Pharmacology. Ed. Medica Panamericana, 2008.
13. G.M.Danovitch, Trasplante renal 3 Ed UCLA School of Medicine Los Angeles, California 2002.
14. Domingo M, Reyes H. Uso de tacrolimus en pediatría.pdf. Tema pediátrico: Uso de tacrolimus en pediatría 63, n Mediagráfico (agosto de 2006): 276-85
15. Lou R, 2006. ESRD in Guatemala and model for Preventive Strategies Outlook of the Guatemalan Foundation for Children with Kidney Diseases Informa Healthcare.
16. Pan American Health Organization. Projects and Programs. Washington, DC: PAHO Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=8861&Itemid=1355&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8861&Itemid=1355&lang=en)
17. Lou Meda R. 2011. La Nefrología en Guatemala Una Historia Viva. Obtenida de: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/07/07\\_2116.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/07/07_2116.pdf)
18. Gulati S, Kumar A, et al. 2004. Outcome of pediatric renal transplants in a developing country. *Pediatr Nephrol* 2004;19:96-100.
19. Johnson L. «Long-Term Quality Of Life After Kidney Transplantation In Children: Transplantation».
20. Oppenheimer, Federico, Julio Pascual, y Luis Oallardó. «Inmunosupresión en el trasplante renal». En *Nefrología al día*, 2011 <http://nefrologiadigital.revistanefrologia.com/modules.php?name=libro&op=viewCap&idpublication=1&idedition=13&idcapitulo=96#4>.
21. Modeiros Domingo, Mara, Benjamin Romero Navarro, Saul Valverde Rosas, Rodolfo Delgadillo, Gustavo Varela-Fascinetto, y Ricardo Muñoz Arizpe. *Trasplante Renal en Pediatría*. *Revista de investigación clínica* 57 no 2 (abril 2005):230-36
22. G Yao, E Albon, et al. 2006. A systematic review and economic model of the clinical and cost-effectiveness of immunosuppressive therapy. *Health Technology Assessment* 2006; Vol. 10: No. 49.

23. Zhang R. 2013. Modern Immunosuppressive Therapy in Kidney Transplantation. Open Journal of Organ Transplant Surgery, 2013, 3, 22-31
24. Amgad E. El-Agroudy. 2004. A Prospective, Randomized Study of Coadministration of Ketoconazole and Cyclosporine A in Kidney Transplant Recipients: Ten-year Follow-up. Transplantation. Vol. 77, 1371–1376, No. 9, May 15, 2004.
25. Elamin S, Abdul-Rahman A, et al. 2014. Co-Administration of Ketoconazole and Tacrolimus to Kidney Transplant Recipients: Cost Minimization and Potential Metabolic Benefits. Saudi J Kidney Dis Transpl 2014;25(4):814-818
26. Khan E, Killackey M, et al. 2014. Long-term outcome of ketoconazole and tacrolimus co-administration in kidney transplant patients. World Journal of Nephrology.
27. Iyengar A, Kamath N, Phadke K D, Bitzan M. Cyclosporine/ketoconazole reduces treatment costs for nephrotic syndrome. Indian J Nephrol 2013;23:419-423.
28. Khalid F, El-Dahshan, et al. 2004. Co-administration of ketoconazole to tacrolimus-treated kidney transplant recipients: a prospective randomized study Nephrol Dial Transplant (2004) 19: 1613–1617.
29. Soltero L. Carbajal. 2009. Coadministration of tacrolimus and ketoconazole in renal transplant recipients: cost analysis and review of metabolic effects.. Transplant Proc. 2003 Jun;35(4):1319-21.
30. «Tracolimus.pdf». Accedido 8 febrero de 2015. <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Tracolimus.pdf>.
31. Research, Center for Drug Evaluation and. Drug Safety and Availability-FDA Drug Safety Communication: FDA Limits Usage of Nizoral (ketoconazole) Oral Tablets due to potentially fatal Liver Injury and Risk of Drug interactions and Adrenal Gland Problems.WebContent. Accedido 12 febrero de 2015 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362515.htm>.
32. Huesseini A. Bausuomy F et al. 2004. Co-administration of cyclosporine and ketoconazole in idiopathic childhood nephrosis. Pediatr Nephrol.

33. Persy, Vp. Et al., 2010. Prevention and Transplantation in Chronic Kidney Disease: What Is Achievable in Emerging Countries? Nephron Clinical Practice, 115(2),pp.c122-c132.Avalable at:<http://www.karger.com/doi/10.1159/000312875>  
[Accessed February 15, 2015

## VIII. ANEXOS

### BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
ESCUELA DE POSGRADOS  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESPECIALIDAD NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA HOSPITAL ROOSEVELT  
UNIDAD DE TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN



### “USO DE KETOCONAZOL EN LA REDUCCIÓN DE LA DOSIS DE TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON TACROLIMUS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO TRASPLANTADO”

Variables	Tacrolimus Control	Tacrolimus +Ketoconazol Caso
	Media o porcentaje	Media o Porcentaje
Sexo (F/M)		
Talla (cms)		
Peso (kg)		
Edad (años)		
Creatinina(mg/dl)		
Niveles de Tacrolimus (ng)		
Dosis de Tacrolimus (mg)		
eTFG (mg/ml/1,73)		
Transaminasas (mg/dl)		
Elevación Creatinina (%)		
Internamiento (si/no)		
Rechazo (si/no)		

## **PERMISO DE AUTOR PARA COPIAR TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "USO DE KETOCONAZOL EN LA REDUCCIÓN DE LA DOSIS DE TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON TACROLIMUS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO TRASPLANTADO" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.