



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA

**“VARIABLES QUE INFLUYEN EN LA FARMACOCINÉTICA DE TACROLIMUS
EN PACIENTES POST-TRASPLANTE HEPÁTICO DEL SERVICIO DE HÍGADO
DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS-LIMA DEL
2010 AL 2022”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO**

AUTOR

FRANCESCA MILAGROS STUCCHI ALTAMIRANO

ASESOR:

Mg. Esp. Q.F. MARIO JULIO VIÑAS VELIZ

CO-ASESOR:

Mg. Q.F. MANUEL ARTURO FERNANDEZ PUYCAN

LIMA-PERÚ

2024

JURADO

PRESIDENTE: Dr. LUIS JESUS JUNIOR GUZMAN VELASQUEZ

VOCAL: Mg. PEDRO ALBERTO ARO GUARDIA

SECRETARIO: Msc. LEON FAUSTINO VILLEGAS VILCHEZ

VARIABLES QUE INFLUYEN EN LA FARMACOCINÉTICA DE TACROLIMUS EN PACIENTES POST-TRASPLANTE HEPÁTICO DEL SERVICIO DE HÍGADO DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS-LIMA DEL 2010 AL 2022

INFORME DE ORIGINALIDAD

13%	13%	3%	1%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
2	idoc.pub Fuente de Internet	1%
3	james.webkanix.com Fuente de Internet	<1%
4	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	<1%
5	qdoc.tips Fuente de Internet	<1%
6	repositorioubasibbi.uba.ar Fuente de Internet	<1%
7	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	<1%
8	www.authorstream.com Fuente de Internet	<1%

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. MARCO TEÓRICO.....	7
2.1. ENFERMEDADES HEPÁTICAS.....	7
2.1.1. CIRROSIS HEPÁTICA.....	7
2.1.1.1. PREVALENCIA E INCIDENCIA A NIVEL MUNDIAL.....	7
2.1.1.2. PREVALENCIA E INCIDENCIA A NIVEL NACIONAL.....	10
2.1.1.3. FISIOPATOLOGÍA.....	12
2.1.1.4. CUADRO CLÍNICO.....	13
2.1.1.5. TRATAMIENTO.....	14
2.1.2. CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	18
2.1.2.1. PREVALENCIA E INCIDENCIA A NIVEL MUNDIAL.....	18
2.1.2.2. PREVALENCIA A NIVEL NACIONAL.....	21
2.1.2.3. FISIOPATOLOGÍA.....	23
2.1.2.4. CUADRO CLÍNICO.....	25
2.1.2.5. TRATAMIENTO.....	27
2.2. TRASPLANTE DE HÍGADO.....	31
2.2.1. PREVALENCIA E INCIDENCIA A NIVEL MUNDIAL.....	31
2.2.2. PREVALENCIA E INCIDENCIA A NIVEL NACIONAL.....	35
2.2.3. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.....	37
2.3. TACROLIMUS.....	40
2.3.1. FARMACODINAMIA.....	40
2.3.2. FARMACOCINÉTICA.....	43
2.3.3. RELEVANCIA DE UTILIZACION.....	46
2.3.3.1. INCIDENCIA DE UTILIZACION.....	46
2.3.3.2. VENTAJAS CON RESPECTO A OTROS INMUNOSUPRESORES.....	48
2.4. MONITORIZACIÓN TERAPEUTICA DE FÁRMACOS.....	51
2.4.1. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL.....	51
2.4.2. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE TACROLIMUS EN ÓRGANOS SÓLIDOS.....	53
3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	55
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	56
5. OBJETIVOS.....	56
5.1. GENERAL.....	56
5.2. ESPECÍFICOS.....	57
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	57
6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	57
6.2. POBLACIÓN.....	57

6.3. PLAN DE ANÁLISIS.....	59
6.4. PROCEDIMIENTOS.....	62
6.5. APROBACIONES ÉTICAS.....	62
7. RESULTADOS.....	63
8. DISCUSIÓN.....	73
9. LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES.....	78
10. CONCLUSIONES.....	79
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81
12. ANEXOS.....	95

RESUMEN

Antecedentes: Los últimos estadios de la enfermedad hepática crónica presentan como mejor alternativa de tratamiento al trasplante hepático. El inmunosupresor más utilizado en el trasplante de órganos es tacrolimus, el cual cuenta con un índice terapéutico estrecho y una variabilidad farmacocinética inter e intraindividual, que lo hacen un adecuado candidato para la monitorización terapéutica. En el Perú, la monitorización no es viable ya que no existe estudios previos que determinen las variables que afectan la farmacocinética del tacrolimus en pacientes post-trasplante hepático.

Objetivo: Determinar las variables que afectan la farmacocinética de tacrolimus en pacientes post-trasplante hepático del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y analítico, en el cual se revisaron las historias clínicas de los 30 pacientes mayores de 18 años que han tenido un trasplante hepático en el periodo 2010-2022 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Se estableció la relación entre la concentración sérica de tacrolimus y resultados de perfil hepático, perfil bioquímico y hemograma tomados dentro del primer mes de realización del trasplante mediante un modelo de regresión logística diseñado en el programa R.

Resultados: Se determinó una relación inversamente proporcional entre la concentración sérica de tacrolimus y el tiempo de trasplante, la edad del paciente y valores de leucocitos; obteniéndose valores de -0,24, -0,05 y -0,13, respectivamente. Se estableció una relación directamente proporcional entre la concentración sérica de tacrolimus, los valores de TGO y el hematocrito; alcanzando valores de 0,006 y 0,126, respectivamente. No se determinó relación alguna con variables relacionadas al perfil bioquímico.

Conclusión: La farmacocinética de tacrolimus, en los pacientes estudiados post-trasplante hepático se ve influenciada por el tiempo de trasplante, edad, valor de leucocitos, TGO y valor de hematocrito.

Palabras claves: farmacocinética, tacrolimus, variables, post-trasplante de hígado

ABSTRACT

Background: The last stages of chronic liver disease present liver transplantation as the best treatment alternative. The most widely used immunosuppressant in organ transplantation is tacrolimus, which has a narrow therapeutic index and inter- and intraindividual pharmacokinetic variability, making it a suitable candidate for therapeutic monitoring. In Peru, monitoring is not feasible since there are no previous studies that determine the variables that affect tacrolimus pharmacokinetics in post liver transplant patients.

Objective: To determine the variables affecting tacrolimus pharmacokinetics in post-liver transplant patients at the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital.

Methods: A retrospective, observational and analytical study was performed, in which the medical records of the 30 patients over 18 years of age who had undergone liver transplantation in the period 2010-2022 at the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital were reviewed. The relationship between tacrolimus serum concentration and results of liver profile, biochemical profile and hemogram taken within the first month after transplantation was established using a logistic regression model designed in the R program.

Results: An inversely proportional relationship was determined between tacrolimus serum concentration and transplant time, patient age and leukocyte values; obtaining values of -0.24, -0.05 and -0.13, respectively. A directly proportional relationship was established between tacrolimus serum concentration, TGO values and hematocrit; reaching values of 0.006 and 0.126, respectively. No relationship was determined with variables related to the biochemical profile.

Conclusion: The pharmacokinetics of tacrolimus in post liver transplant patients studied is influenced by the time of transplantation, age, leukocyte, TGO and hematocrit values.

Keywords: pharmacokinetics, tacrolimus, variables, post liver transplantation.

1. INTRODUCCIÓN

El estudio de salud pública realizado por Asrani et al. en el año 2020 determinó que las enfermedades hepáticas son la causa de dos millones de muertes a nivel global por año. De estos dos millones de muerte por año, la cirrosis hepática representa la causa de cerca de un millón de muertes por año a nivel global, mientras que el otro millón es causado por el cáncer hepático y la hepatitis viral [1]. En el caso del Perú, durante el año 2019, el Ministerio de Salud reportó una tasa de mortalidad por año de cirrosis hepática de 10.45 por cada 100 000 habitantes, mientras que la tasa de mortalidad por año del cáncer hepático fue de 1 por cada 100 000 habitantes [2]. Actualmente, los pacientes que sufren enfermedades hepáticas ya sea de forma aguda o crónica cuentan con una mejor opción de tratamiento, la cual es el trasplante que ofrece una mejor calidad de vida y mayor supervivencia en comparación con otras alternativas [3].

Los inmunosupresores son el pilar y la clave del éxito del proceso de trasplante. Dentro de los inmunosupresores utilizados en trasplantes, los inhibidores de calcineurina (ICN), como tacrolimus, son los más utilizados a nivel mundial [3]. Desde los años 90s, tacrolimus, ha revolucionado el trasplante de órganos sólidos ya que ha sido asociado con una mejor supervivencia del injerto, una menor incidencia de rechazo y a una menor cantidad de efectos secundarios en comparación con la ciclosporina [4].

Tacrolimus es un macrólido aislado de *Streptomyces tsukubaensis* que posee la capacidad de suprimir las respuestas inmunitarias mediadas por células [4]. Su mecanismo de acción está relacionado con la unión del fármaco a las proteínas de unión de FK506, las cuales son proteínas con actividad prolil-isomerasa y se encuentran relacionadas a las ciclofilinas, generando un complejo proteína-fármaco capaz de unirse específica y competitivamente a la calcineurina, logrando la inhibición de la misma lo que genera una inhibición de la producción de interleuquina-2 (IL-2), factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, IL-3, IL-4, CD40L, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos e interferón-gamma. Cabe resaltar que la inhibición generada por este fármaco actúa sobre las células T colaboradoras (CD4), aunque puede afectar en menor medida a las células T citotóxicas y a las células T supresoras [6].

Tacrolimus se absorbe en el intestino delgado, llegándose a obtener concentraciones sanguíneas máximas entre una a ocho horas. Su biodisponibilidad oral es muy limitada debido al metabolismo parcial ejercido por las enzimas de la mucosa intestinal y al efecto del metabolismo hepático de primer paso. Al ser lipofílico, tiene una muy buena distribución en los diferentes tejidos del organismo; sin embargo, tiene una alta unión a eritrocitos y, en menor medida, a las proteínas plasmáticas como la albúmina. Tacrolimus se va a acumular en órganos como el bazo, pulmón, páncreas, corazón y riñón. En cuanto a su metabolismo, este es realizado, principalmente, en el hígado por las enzimas del citocromo P-450 CYP3A. La eliminación es netamente biliar y se ve afectada por patologías hepáticas que alteran la vida media del fármaco [6].

La farmacocinética del tacrolimus presenta una alta variabilidad inter e intraindividual, siendo los procesos de absorción, metabolismo y eliminación los más variables debido a la raza o al origen étnico [6]. La variabilidad interindividual, la cual se atribuye a la expresión de la variabilidad biológica, hace referencia a las diferentes respuestas observadas en diferentes pacientes tras la administración de un fármaco, mientras que la variabilidad intraindividual hace referencia a aquellos cambios de concentraciones del fármaco en el organismo de un mismo individuo debido a las condiciones fisiológicas y patológicas del mismo [8]. Tanto la variabilidad interindividual como la variabilidad intraindividual logran alterar la intensidad y duración de los efectos farmacológicos en relación con la dosis administrada [7]. Debido a su estrecho índice terapéutico el monitoreo terapéutico del mismo debe de ser una práctica necesaria en el ámbito clínico.

La monitorización terapéutica de fármacos, o por sus siglas en inglés *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM), es una especialidad clínica cuyo objetivo es mejorar la calidad de atención al paciente al realizar un ajuste individual de la dosis de fármacos cuyos estudios clínicos han demostrado que mejoran los resultados en la población general o especial [10]. Ésta resulta una herramienta útil en la práctica clínica y farmacéutica ya que se basa en información farmacogenética, demográfica y clínica, lo cual es conocido como monitoreo terapéutico de fármacos *a priori* (a priori-TDM), y en la determinación

de concentraciones sanguíneas de fármacos y/o biomarcadores, lo cual es conocido como monitoreo terapéutico de fármaco *a posteriori* (a posteriori-TDM) [9].

El método más exacto de monitoreo para fármacos de alta variabilidad inter e intraindividual es el análisis farmacocinético poblacional, ya que permite de manera precisa, recurriendo al empleo de análisis estadísticos (análisis Bayesiano máximo a posteriori-MAP), simplificar el procedimiento de individualización de dosis mediante la búsqueda de indicadores clínicos capaces de predecir el comportamiento farmacocinético del fármaco en un determinado paciente mediante su inclusión en el modelo farmacocinético poblacional [10].

Modelos farmacocinéticos poblacionales de tacrolimus en trasplantes de órganos sólidos han sido llevado a cabo en diferentes países. En las últimas dos décadas, los estudios de farmacocinética poblacional de tacrolimus han sido realizados con el propósito de determinar las fuentes de variabilidad interindividual y la determinación de variables que permitan un perfeccionamiento de la individualización de dosificación en pacientes que cuentan con algún órgano sólido trasplantado [11].

Los estudios farmacocinéticos poblacionales de tacrolimus de liberación inmediata realizados hace dos décadas, reportados por el artículo elaborado por Campagne O. et al. en Estados Unidos en el año 2020, evaluaron la influencia de posibles variables demográficas, clínicas, genotípicas, patológicas y farmacológicas, siendo las variables como el peso corporal total, la edad, el sexo, el hematocrito, las funciones hepáticas, la creatinina sérica, el tiempo posterior al trasplante, el tratamiento con inmunosupresores y el uso interactivo de fármacos, las más estudiadas [11]. Sin embargo, no todas las variables fueron realmente significativas, quedando solo como variables finales para tacrolimus en pacientes post-trasplante hepático el tiempo post-trasplante, los niveles de albúmina, los niveles de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa, la creatinina sérica, la bilirrubina total, el factor de coagulación V, el peso corporal total, el peso del injerto y el polimorfismo de CYP3A5*3 del donante y del receptor [11].

Otro estudio farmacocinético poblacional de tacrolimus en su formulación oral diseñada para una sola administración durante el día (meltdose), llevado a cabo en los Países

Bajos en el año 2021, consideró como posibles variables a los factores demográficos y el genotipo CYP3A4, CYP3A5, IL-6, -10 y -18 del receptor y del donante. Los resultados de dicho estudio determinaron que las posibles variables no fueron clínicamente relevantes ya que no lograron la modificación de la farmacocinética de tacrolimus y, por tanto, no serían útiles para la optimización de la dosis inicial del fármaco [12].

El continente asiático también ha realizado estudios farmacocinéticos poblacionales de tacrolimus. En China, en el año 2017, se realizó un estudio farmacocinético poblacional de tacrolimus en el cual se analizó la posible influencia del polimorfismo genético de enzimas metabolizadoras y transportadores de fármacos. Tras el análisis Bayesiano, los resultados de dicho estudio arrojaron que tanto el tiempo post-trasplante, como el genotipo de CYP3A5*3 y ABCB1, así como el aclaramiento de creatinina, afectan e influyen sobre Cl/F, determinando la existencia de cuatro variables significativas para la población china que podrían ayudar a determinar la dosis inicial de tacrolimus y al monitoreo de este [13].

Estudios farmacocinéticos poblacionales sobre tacrolimus también han sido reportados en Australia. Un artículo del año 2020 reporta que se han evaluado cerca de 69 estudios farmacocinéticos poblacionales de tacrolimus en Australia, donde el 42% de ellos fueron extrapolados de las poblaciones europeas y 30% de las poblaciones asiáticas; y solo el 30% de cada uno estuvo destinado a la farmacocinética de tacrolimus en trasplante hepático [14]. Asimismo, establecen que el 67% de dichos estudios fueron realizados durante el primer año post-trasplante y que el 91% de estos se enfocan en la formulación de liberación inmediata de tacrolimus, mientras que solo dos artículos evalúan la farmacocinética del tacrolimus intravenoso y otros dos la formulación de liberación prolongada del fármaco. En lo que respecta a las posibles variables relacionadas a tacrolimus, el artículo reporta que por cada estudio se analizaron cerca de 13 variables, siendo las más comunes el peso total del paciente, la edad, el sexo, los días post-trasplante, hematocrito y el genotipo de CYP3A5*3. Solo el 17% de los estudios consideraron como variable la interacción entre fármacos. Finalmente, el estudio determinó que para la población australiana las variables relacionadas a tacrolimus más significativas serían el genotipo del CYP3A5*3 del receptor, los días post-trasplante, el

hematocrito y el peso total del paciente. Sin embargo, los autores recomiendan tomar en cuenta la presentación y forma farmacéutica de tacrolimus empleada y las interacciones entre fármacos [14].

Por último, se ha reportado que los exámenes clínicos de laboratorio que reflejan el estado del hígado, o la comúnmente llamada “función hepática”, ayudan a determinar la eficacia de los tratamientos con agentes inmunosupresores, como lo es tacrolimus. Dentro de estos exámenes clínicos de laboratorio se encuentran los valores de aminotransferasas séricas, la bilirrubina, la fosfatasa alcalina, la albúmina y el tiempo de protrombina [15]. Asimismo, el segundo reporte sobre la monitorización terapéutica de tacrolimus establece que las concentraciones valle o muestras predosis (C_0) en trasplante hepático es de 10-15 ng/mL durante los tres primeros meses después del trasplante y de 5-10 ng/mL después de los tres meses [16].

En el Perú, hasta la fecha, no se han realizado estudios farmacocinéticos de tacrolimus por lo que, a diferencia de los países previamente mencionados, se desconocen aquellas variables que pueden afectar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco en nuestra población.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. ENFERMEDADES HEPÁTICAS

2.1.1. CIRROSIS HEPÁTICA

2.1.1.1. PREVALENCIA E INCIDENCIA A NIVEL MUNDIAL

La cirrosis hepática es la última etapa de la enfermedad hepática crónica, resultante de daño hepático crónico e inflamación debido al consumo de alcohol, esteatosis hepática no alcohólica, hepatitis virales y enfermedades autoinmunes. La enfermedad como tal y las complicaciones que esta conlleva, impactan significativamente en la salud pública global, sobre todo en el deterioro de la calidad de vida de pacientes y las altas tasas de mortalidad [17].

El artículo de revisión realizado por Huang DQ. et.al., publicado en marzo del 2023, indica que el estudio de la Carga Global de Enfermedades o GBD por sus siglas en inglés (*The Global Burden of Disease*), realizado en el año 2017, determinó una prevalencia

global de 112 millones de casos de cirrosis compensada por 100 000 habitantes y 10.6 millones de casos de cirrosis descompensada. Cabe resaltar que dicha tasa de prevalencia fue determinada teniendo en cuenta la data registrada en cada país, por lo tanto, en muchos casos fue necesario extrapolar datos, lo cual pudo haber sesgado un poco el cálculo, sin embargo, la información proporcionada por el estudio sigue siendo relevante ya que es el estudio más completo realizado a nivel global [18].

El estudio realizado por Liu Y-B y Chen M-K, en el año 2022 indica que, en comparación con los resultados obtenidos por la GBD en 1990, los resultados obtenidos en el año 2017 cuentan con un incremento de 74.53%, ya que la tasa de prevalencia estandarizada por edad de cirrosis compensada aumentó de 1354.5 por 100 000 habitantes a 1395, mientras que la tasa de prevalencia estandarizada por edad de cirrosis descompensada aumentó de 110.6 por 100.000 a 132.5. De igual manera, se menciona que, en el estudio de la GBD del 2017, Asia es la región con mayor tasa de prevalencia, tanto para cirrosis compensada como descompensada, alcanzando valores de 2455 por 100 000 habitantes y 267.4, respectivamente; mientras que Australia cuenta con la menor tasa de prevalencia para ambas cirrosis [17].

Por otro lado, el artículo de revisión de la revista clínica de gastroenterología y hepatología, publicado en el año 2019, determinó que 1.5 billones de la población global contaban con cirrosis hepática. Asimismo, se determinó una tasa de prevalencia de cirrosis hepática de 833 casos por 100 000 habitantes para la población europea. Para el reto de áreas fue difícil establecer una tasa de prevalencia debido a la escasez de reportes sobre cirrosis, en particular en áreas de recursos limitados [19].

En lo que respecta a la prevalencia de cirrosis hepática de acuerdo con la etiología, el estudio de Huang DQ. et.al. establece que, de manera global, el 42% de los casos de cirrosis se deben a infecciones por el virus de hepatitis B, teniendo una prevalencia del 59% en el Pacífico Oeste y del 5% en las Américas, mientras que el 21% se da por infección con el virus de hepatitis C, teniendo una prevalencia del 70% en la región mediterránea este y un 13% en las regiones de África y Pacífico Oeste. En el caso del consumo de alcohol como causa de la cirrosis hepática, se demostró que las regiones con mayor prevalencia fueron Europa, con una tasa de prevalencia del 78%, y las

Américas, con una tasa de 52%. Con respecto a la prevalencia de la esteatosis hepática no alcohólica como etiología de la cirrosis hepática, el estudio determina que las regiones de Corea del Norte y Brasil cuentan con una tasa del 2%, mientras que Canadá muestra una tasa del 18% [18]. Sin embargo, el estudio de Moon et al., determina que de 1.5 billones de persona que sufren cirrosis hepática, el 60% de ellos tiene como causa de la enfermedad a la enfermedad hepática del hígado graso no alcohólico, el 29% a la infección por el virus de hepatitis B, 9% a la infección por el virus de hepatitis C y el 2% a la enfermedad hepática debido al consumo de alcohol [19]. Lo cierto es que el estudio de Liu Y-B y Chen M-K, establece que la prevalencia de la cirrosis hepática de acuerdo con su etiología varía de acuerdo con el país de estudio [17].

Sobre la incidencia de la cirrosis hepática, un artículo sobre la epidemiología de la cirrosis hepática y sus complicaciones publicado en el año 2022, indicó que el estudio de la GBD del año 2017 calculó una incidencia de 5.2 millones de casos a nivel mundial de cirrosis y enfermedad hepática crónica [17]. El artículo de revisión de la revista clínica de gastroenterología y hepatología establece que para el año 2019, Europa contaba con una tasa de incidencia de 26 casos cada 100 000 habitantes, mientras que la tasa de incidencia en Asia varía de 16.5 casos cada 100 000 habitantes a 23.6 casos cada 100 000 habitantes de acuerdo con la región del continente asiático evaluada; siendo la de mayor tasa la zona sur de Asia. Asimismo, se reportó incremento en la tasa de incidencia en las regiones de Europa, Sureste de Asia y Este de Asia del 2000 al 2015, a pesar de que a lo largo de los años se desarrollaron estrategias de prevención como las vacunas contra la hepatitis viral y mejores opciones de tratamiento contra las hepatitis [19].

En lo que se refiere a la incidencia de la cirrosis hepática debido a la esteatosis hepática no alcohólica, para el año 2017, la incidencia global era de 367 780 casos, lo cual presumen un aumento de 105.56% con respecto a la tasa de incidencia de 1990. Por otro lado, la incidencia mundial de cirrosis debido a infección por el virus de la hepatitis B, tuvo una reducción del 15% en su tasa de incidencia del 2010 (5.78 casos por 100 000 habitantes) al 2019 (4.91 casos por 100 000 habitantes) en Europa del Este debido a la vacunación generalizada llevada a cabo en ese periodo de tiempo. Sin embargo, la tasa de incidencia global de cirrosis asociada a infección por el virus de hepatitis C tuvo un

aumento de 5.6% en el año 2019, con respecto a su tasa global del año 2010. El mayor aumento en la tasa de incidencia de cirrosis debido a hepatitis C se dio en la región de África subsahariana central, obteniéndose un aumento de 27,8%. Con respecto a la incidencia de cirrosis hepática de acuerdo con el género, se observó, en el año 2017, una tasa de incidencia de 5.54 caso por 100 000 habitantes en hombres, siendo mayor a la determinada para mujeres, la cual fue de 4.08 casos por 100 000 habitantes [17].

Sobre la incidencia y prevalencia de la cirrosis hepática en países en vías de desarrollo, tal y como aquellos que pertenecen a América Latina, el cálculo y reporte de las respectivas tasas se ve limitado debido a la ausencia de datos prospectivos de alta calidad, sin embargo, Mokdad et.al., en el año 2014 reportó una tasa de mortalidad por cirrosis hepática, en América Latina, de 27.5 por 100 000 personas por año [19, 20].

2.1.1.2. PREVALENCIA E INCIDENCIA A NIVEL NACIONAL

En el Perú, tal y como ocurre en el resto de los países de Latino América, la data sobre la epidemiología de enfermedades hepáticas y enfermedades no transmisibles es muy limitada y, en ciertos periodos de tiempo, ausente.

Para el año 2003, un artículo de revisión indicaba que, en el Perú, la enfermedad hepática crónica, incluyéndose la cirrosis hepática y todos los procesos hepáticos agudos, era la séptima causa de muerte. En el año 2000, la Asociación Peruana para el Estudio del Hígado reportó una tasa de mortalidad nacional del 4%, donde el 70% de esta ocurre en hombres. Asimismo, dio a conocer una prevalencia de 4.3% en la población de 25 a 49 años y de 8.7% entre la población de 50 a 64 años, ocupando el segundo lugar de causas de muertes en dicho grupo etario [21].

Por otro lado, se reportaron datos sobre la epidemiología de la cirrosis hepática de acuerdo con las entidades pertenecientes a EsSalud, MINSA y sanidad de las fuerzas policiales. En el año 2002, se determinó que en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins se hospitalizaron 229 pacientes por cirrosis hepática, siendo el 66.8% de ellos masculinos. En cuanto a la etiología de dichos casos el 26.8% se dan por el consumo crónico de alcohol, 36,3% por infecciones víricas, siendo implicada la hepatitis B en el 20.2% de los casos y la hepatitis C en el 10.1%, y el 13.2% de casos por enfermedades

autoinmunes. La tasa de mortalidad determinada fue de 7.1%. En el caso del Hospital de las Fuerzas Policiales, en el año 2001 se hospitalizaron 136 pacientes por cirrosis hepática, donde el 48% de ellos eran varones de 60 años. Sobre la etiología de la cirrosis en dicho hospital, el 45% se da por el consumo crónico de alcohol, el 6% por hepatitis C y 2% por hepatitis B. Sin embargo, en el 47% de los casos no se pudo identificar la etiología. El resto de las entidades participantes del estudio mostró resultados similares a los presentados por el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins [21].

Un estudio realizado por Bustíos et.al. en el año 2007 en Lima, determinó que en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 475 pacientes fueron hospitalizados más de una vez por cirrosis hepática, siendo la causa principal la ingesta de alcohol con una incidencia del 28%. La incidencia de la cirrosis hepática de acuerdo con la etiología en dicho hospital fue de 15,2% para la hepatitis B, 11,8% para la hepatitis C, 9,9% para enfermedades autoinmune y 2,5% para esteatosis hepática no alcohólica [22].

El estudio de morbimortalidad asociada a cirrosis hepática en Perú en el periodo del 2004 al 2016 determinó que la mortalidad aumentó de 13,6 muertes por 100.000 personas a 16,8 muertes por 100.000 personas, mientras que la morbilidad aumentó de 52.3 personas por 100 000 habitantes a 117.9 personas por 100 000 habitantes; mostrando ambos indicadores una tendencia ascendente en los departamentos Callao, Ica, Tumbes y Lambayeque [23].

Para el año 2019, el Ministerio de Salud del Perú, en un reporte epidemiológico indicó que el país es considerado a nivel mundial un país endémico para el virus de hepatitis B ya que se cuenta a lo largo del territorio nacional con altas tasas de infección, dejando graves secuelas, siendo la más común de ellas la cirrosis hepática. Para el año mencionado, la tasa de mortalidad anual por cirrosis hepática es de 10.45 casos por cada 100 000 habitantes. De igual manera, en dicho reporte se menciona que desde el 2015, la cirrosis hepática se encuentra dentro de las cinco primeras causas de muerte en el territorio nacional [24].

El estudio sobre enfermedades hepáticas en Latino América, publicado en el 2022, establece que el consumo de alcohol es la causa principal de cirrosis hepática en el Perú [25]. Por otro lado, mediante una nota de prensa el gobierno peruano estableció que

cerca del 30% de nuestra población tiene hígado graso, incluso en el grado de cirrosis hepática, sin embargo, la totalidad de los afectados no son capaces de cambiar hábitos hasta la aparición de algún tipo de complicación [26].

2.1.1.3. FISIOPATOLOGÍA

La cirrosis hepática se caracteriza por la existencia de fibrosis y regeneración de los nódulos del hígado, los cuales en conjunto generan hipertensión portal y falla hepática. Se debe tener en cuenta que esta enfermedad hepática surge de un gran grupo de enfermedades crónicas, siendo las más comunes infecciones, intoxicación con sustancias exógenas, condiciones autoinmunes, procesos vasculares y defectos innatos en el metabolismo. Además, la cirrosis hepática, comúnmente, no puede ser aislada de otro tipo de patologías crónicas como la obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares [27].

Como se ha mencionado anteriormente, la cirrosis hepática tiene un gran número de etiologías, las cuales, independientemente, desencadenan el mismo tipo de proceso fisiopatológico, el cual se base en el daño de hepatocitos que da lugar a la necrosis de dichas células, formándose una cicatriz de características fibróticas debido a la regeneración de los nódulos que remplazaran el parénquima hepático dañado. Además, se da el colapso del resto de estructuras hepáticas y la arquitectura vascular perteneciente al hígado, desencadenando disminución de la función metabólica y sintética hepática. Sin embargo, de acuerdo con el estímulo que estas realizan sobre las células hepáticas, la velocidad en la que surge el daño puede variar [27, 28].

El mecanismo principal por el cual inicia la fibrosis es la activación de las células estrelladas hepáticas. Este proceso ocurre en dos fases, siendo la primera de ellas la fase pre-inflamatoria, en la cual se forman cuerpos celulares debido al stress oxidativo, apoptosis celular y estímulos de las células de Kupffer. La segunda fase es llamada fase proliferativa, en la cual los cuerpos celulares formados en la fase anterior dan lugar a la fibrogénesis, desencadenando así una respuesta inflamatoria. Además, durante la activación de las células estrelladas hepáticas, estas producen metaloproteinasas que producen la degradación de la matriz extracelular, por tanto, se genera un desequilibrio

entre la producción de enzimas y la degradación proteica por lo que el tejido hepático sano se ve sustituido por tejido fibrótico [27].

En el caso de la cirrosis hepática por esteatosis hepática no alcohólica, un artículo del año 2022 destinado a explicar su fisiopatología, indica que el mecanismo por el cual esta etiología llega a desencadenar el proceso descrito en las líneas anteriores es la resistencia a la insulina. El alto almacenamiento de lípidos en el hígado desencadena una baja respuesta de las células hacia la insulina por lo que estas sufren cambios moleculares, los cuales dan lugar a stress oxidativo y a oxidación de ácidos grasos en el hígado, generando un síndrome metabólico que logra iniciar el proceso de fibrosis en el hígado [29].

Por otro lado, un artículo de la revista American Family Physician del año 2019, estableció que el proceso por el cual el hígado adquiere su característica fibrótica es totalmente dinámico, por tanto, las etapas tempranas de la cirrosis hepática serían reversibles, no obstante, el punto en el cual la cirrosis hepática se vuelve irreversible no es conocido. En consecuencia, una vez la cirrosis hepática se encuentra establecida, un paciente, puede permanecer durante años de manera estable, a pesar de esto, aquellos pacientes con infecciones por el virus de la hepatitis B y C, así como aquellos con cirrosis por el consumo excesivo de alcohol, se descompensan tempranamente presentando complicaciones vasculares, hematológicas y gastroesofágicas [28].

2.1.1.4. CUADRO CLÍNICO

La cirrosis hepática compensada, en la mayoría de los pacientes, es asintomática. No obstante, durante esta etapa pueden surgir signos y síntomas como fatiga, debilidad generalizada, pérdida del apetito y dolor en el cuadrante superior derecho. En el caso de la cirrosis hepática descompensada, los síntomas y signos más reportados son la ictericia, hipertensión portal, ascitis, edema periférico y encefalopatía hepática, siendo evidencia de la reducción progresiva de la función hepática [28].

En el examen físico, los pacientes cirróticos pueden presentar esplenomegalia, agrandamiento de la parótida, ginecomastia, pérdida de vello púbico y eritema palmar.

En el caso de los hombres, juntos a los signos previamente mencionados, se presenta la atrofia testicular [30].

El daño en el sistema nervioso central también puede ser evidenciado en el examen físico, mediante la observación de temblores involuntarios en diversas partes del cuerpo, en especial miembros superiores [28]. En el caso de la cirrosis causada por esteatosis hepática no alcohólica, esta no suele ser asintomática desde el principio, de hecho, se muestran de manera prematura signos como hinchazón abdominal, funciones intestinales irregulares y disminución del sueño. Además, a diferencia de las otras etiologías, la cirrosis por esteatosis hepática no alcohólica, si puede ser evidenciada y diagnosticada mediante radiología sin tener la necesidad de hacer pruebas extras para su confirmación [30].

En cuanto a los exámenes laboratoriales, en la cirrosis hepática compensada, los hallazgos en estos no son significativo, y, en la mayoría de los casos, nulos ya que solo se puede evidenciar cierta elevación en las enzimas hepáticas, lo cual solo podría sugerir daño hepático crónico. Por otro lado, la cirrosis hepática descompensada muestra valores de albúmina menores a 3.5 g/dL, plaquetas menores a 160×10^3 /uL, bilirrubina elevada, tiempo de protrombina prolongado, INR elevado y una proporción de TGO/TGP mayor a uno [28].

En el caso de la cirrosis por esteatosis hepática no alcohólica, se debe de tener en cuenta que esta se presenta en concomitancia con algunas otras afecciones como obesidad mórbida, dislipidemia, ovario poliquístico, hipopituitarismo, deficiencia de vitamina D, hipotiroidismo e hiperuricemia, por lo que, en muchos de los casos, los valores de laboratorios previamente descritos se ven alterados. De hecho, la gran mayoría de paciente muestra valores de enzimas hepáticas normales o casi normales, sin embargo, la TGP suele tener valores mayores a los de la TGO en los inicios de la enfermedad e ir disminuyendo progresivamente a medida que el proceso de fibrosis va avanzando [30].

2.1.1.5. TRATAMIENTO

Como ya se sabe, la cirrosis hepática es causada por diferentes etiologías, desde infecciones virales hasta hábitos alimenticios no saludables o enfermedades

autoinmunes, que desarrollan un proceso de inflamación que concluye en la reposición de parénquima hepático sano por tejido fibrótico, generando complicaciones conforme evoluciona la enfermedad. La cirrosis hepática compensada al ser asintomática no cuenta con algún tipo de manejo terapéutico, sin embargo, al evolucionar hacia una cirrosis hepática descompensada, el manejo terapéutico de la enfermedad se centra en el tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico de las causas y complicaciones [31].

Las guías de práctica clínica para el manejo de cirrosis hepática publicadas en el año 2020 establecen que el mejor abordaje para la enfermedad es el multifocal, teniendo como pilares la terapia nutricional, la terapia antiviral, terapia contra la hipertensión portal y el sangrado gastroesofágico, terapia contra la ascitis y terapia contra la encefalopatía hepática [32].

La terapia nutricional se basa en el abordaje de la desnutrición y obesidad ya que el descontrol de cada una de estas patologías impacta negativamente en el pronóstico de la cirrosis. En el caso de la desnutrición, la guía sugiere comenzar el abordaje con asesoramiento nutricional personalizado y la implementación de comidas divididas de cuatro a siete veces al día y snacks nocturnos, con el fin de mejorar el coeficiente respiratorio no proteico para así prevenir el stress oxidativo y mejorar el desarrollo de la enfermedad. Acto seguido, al no encontrarse una mejora en el estado nutricional o tras la aparición de una encefalopatía hepática o ascitis o hipoalbuminemia, es necesario la incorporación de suplementos orales de aminoácido de cadena ramificada. Si a los 2 meses no se ve una mejora en la condición nutricional del paciente, se recomienda cambiar los suplementos por alguna terapia alternativa y dar una reevaluación al plan nutricional. En el caso de la obesidad, la guía sugiere iniciar el abordaje con la implementación de un plan nutricional personalizadas, enfocado en cambios de hábitos del paciente, especialmente en el sedentarismo. Además, en aquellos pacientes que presentan comorbilidades como la diabetes mellitus y la resistencia a la insulina, es necesario, a parte del abordaje nutricional, el tratamiento farmacológico de dichas patologías para evitar la exacerbación de las complicaciones de la cirrosis hepática. Cabe resaltar que, para ambas situaciones nutricionales, se sugiere que la ingesta energética

debe de ser de 25-35kcal/kg de peso corporal/día y la ingesta proteica de 1-1.5g/Kg/día [32].

En lo que respecta a la terapia antiviral, para la cirrosis hepática tanto compensada como descompensada, causada por el virus de la hepatitis B, es recomendable el uso de análogos de nucleótidos ya que diversos estudios y metaanálisis han demostrado que el tratamiento con lamivudina, entecavir y tenofovir mejora la fibrosis hepática; disminuyendo los puntajes de Child-Pugh en un 66-68%. En el caso de la cirrosis hepática causada por el virus de la hepatitis C, se recomienda la terapia con interferón o agentes antivirales directos ya que permiten alcanzar, incluso en pacientes con cirrosis descompensada, una respuesta virológica sostenida, lo cual reduce significativamente el proceso fibrótico e inflamatorio del hígado. El fármaco sofosbuvir en combinación con velpatasvir ha demostrado una gran eficacia en pacientes cirróticos con puntuaciones Child-Pugh menores a 13 en Japón [32].

La terapia contra el sangrado gastroesofágico se basa en el uso de agentes vasoactivos. Un metaanálisis realizado en Europa en el 2018 ha demostrado que la terlipresina, la cual constriñe la arteria visceral y reduce el flujo sanguíneo portal, logra controlar el sangrado gastroesofágico en menos de 48h, disminuyendo la mortalidad intrahospitalaria. Además, ha demostrado menores efectos adversos y complicaciones que la vasopresina. Asimismo, el mismo estudio determinó que, a pesar de que la terlipresina presentara menos efectos adversos que la vasopresina o la somatostatina, esta fue mucho menos eficaz que el octeotride, el cual logró el control del sangrado gastroesofágico en menos de 24h mediante la inhibición de la secreción de glucagón y su efecto directo sobre la musculatura lisa vascular [33]. Además, la guía clínica establece que los β -bloqueadores no selectivos son altamente recomendados como tratamiento preventivo de hemorragia por varices gastroesofágicas y el control de la hipertensión portal [32]. De hecho, un estudio ha demostrado que el uso de β -bloqueadores no selectivos, como el carvedilol y el propranolol, ha logrado reducir en más de un 10% la gradiente de presión venosa hepática, siendo el carvedilol mucho más efectivo que sus similares [34]. Por otro lado, el mononitrato de isosorbide, también ha mostrado buenos resultados en la prevención del sangrado gastroesofágico ya que se

ha evidenciado que el fármaco disminuye la resistencia vascular intrahepática, el flujo sanguíneo venoso ácidos y la presión venosa de las varices [35]. Por otro lado, la data clínica sugiere que la administración a corto plazo de medicamentos antiácidos ayuda a prevenir sangrados gastroesofágicos en pacientes cirróticos ya que evitan la aparición recurrente de úlceras gastroesofágicas [32].

El manejo farmacoterapéutico de la ascitis se da mediante la administración de diuréticos, siendo el de primera línea en monoterapias, la espironolactona. Sin embargo, este suele ser insuficiente tras el desarrollo de la enfermedad por lo que es recomendado asociar el diurético ahorrador de potasio con algún diurético de asa para evitar los efectos adversos desarrollados tras la administración de altas dosis de espironolactona. Además, el uso de antagonistas del receptor de vasopresina V₂ en adición a los diuréticos convencionales ha demostrado tener un buen efecto sobre la retención de líquidos en la cavidad abdominal. Por otro lado, en pacientes con hipoalbuminemia, la guía clínica sugiere como otra alternativa, la infusión de albumina ya que en combinación con los diuréticos reduce la ascitis y la incidencia de otras complicaciones. Adicionalmente, la administración de albumina en las paracentesis de largo volumen previene la disfunción circulatoria, por lo que el pronóstico de los pacientes se ve mejorado [32].

La encefalopatía hepática es una de las mayores complicaciones de la cirrosis hepática que puede variar de síntomas neurológicos no específicos a anormalidades psiquiátricas. El manejo de esta tiene un enfoque más nutricional que farmacológico ya que el desbalance entre poblaciones de microorganismo pertinentes a nuestro microbiota intestinal suele ser la etiología principal de esta complicación. La administración de disacáridos sintéticos no absorbibles, aminoácidos de cadenas ramificadas y probióticos deben de ser administrados en pacientes cirróticos que presentan cuadros de encefalopatía. En el caso de pacientes con deficiencias de zinc y carnitina, suplementos de cada uno de dichos nutrientes deben de ser administrados en la dieta de dichos pacientes. Sin embargo, los antimicrobianos no absorbibles, como la rifaximina, suelen ser opciones sumamente efectivas para el control y reversión de la encefalopatía hepática [32]. De hecho, un estudio en fase tres en Japón ha demostrado

que la rifaximina mejora los niveles sanguíneos de amoníaco, el índice de encefalopatía sistémica portal y la prueba de conexión numérica A [36].

Si bien existen diferentes opciones para el manejo de la cirrosis hepática y sus complicaciones, muchas veces estas no son lo suficientemente efectivas debido a que la gran mayoría de pacientes no son capaces de instaurar un cambio de hábito o no se comprometen con el tratamiento farmacológico, por lo que el trasplante de hígado termina siendo la mejor opción de tratamiento [31, 37, 38].

2.1.2. CARCINOMA HEPATOCELULAR

2.1.2.1. PREVALENCIA E INCIDENCIA A NIVEL MUNDIAL

El carcinoma hepatocelular es considerado el último estadio de la enfermedad hepática crónica. A nivel mundial, este tipo de cáncer primario de hígado ocupa una posición destacada, representando aproximadamente el 75% de todos los casos de cáncer hepático [39]. Según datos del año 2022, el cáncer hepático se ubicaba como la tercera causa de muerte a nivel global, con un total de 906,000 casos, siendo también el sexto tipo de cáncer más común diagnosticado [40, 41]. En este contexto, el carcinoma hepatocelular se destaca como el subtipo histológico más frecuente del cáncer hepático. Este tipo de cáncer se presenta como la principal causa de muerte entre los pacientes cirróticos, mostrando una alarmante tasa de supervivencia inferior a un año [41,42].

El artículo de revisión de McGlynn KA. Et al., determinó en el año 2020 que la incidencia del carcinoma hepatocelular se ve afectada por las características demográficas de una región, siendo la edad, el sexo y la raza los más determinantes. En el caso de la edad, la data del estudio demostró que la incidencia aumentaba proporcionalmente a partir de los 75 años. Por otro lado, el sexo masculino mostró del doble al cuádruple de los valores de tasas de incidencia obtenidos en el sexo femenino, siendo la diferencia más marcada en la población europea donde la proporción entre la tasa de incidencia del carcinoma hepatocelular en el sexo masculino con respecto al femenino es mayor a 5 en la gran mayoría de países. Con respecto a la raza, se mostró que personas con ascendencia asiática contaban con la mayor tasa de incidencia en Estados Unidos (11. 3 por 100 000

casos), seguidos por la población americana nativa (11 por 100 000) y la hispana (9.8 por 100 000 casos) [39].

Los factores de riesgo de la enfermedad como la hepatitis B, hepatitis C, la esteatosis hepática no alcohólica, el consumo de alcohol, síndromes metabólicos y la exposición a toxinas ambientales, afectan directamente la incidencia y prevalencia del carcinoma hepatocelular.

Sobre la hepatitis B, diversos estudios han determinado que la infección por el virus es el factor más predominante del carcinoma hepatocelular, llegando a valores de riesgo de progresión de 60.2% en la población asiática, debido a que promueve mutaciones en las células hepáticas [39, 41, 43]. En Estados Unidos, se calculó un riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular del 10 al 25% en portadores del virus de la hepatitis B en el año 2020 [39].

En el caso de la hepatitis C, esta se encuentra relacionada con el desarrollo de carcinoma hepatocelular en países desarrollados, aumentando el riesgo de progresión casi en 17 a 20 veces. A diferencia del virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C no es capaz de iniciar un proceso de tumorigénesis de manera directa por lo que casi todos los casos de carcinoma hepatocelular son precedidos por cirrosis, logrando tasas de incidencia del 10% [39, 43].

Por otro lado, la esteatosis hepática no alcohólica es la causa principal actual de la cirrosis hepática y del trasplante hepático debido al carcinoma hepatocelular. Cerca del 80% de los casos de carcinoma hepatocelular relacionados con la esteatosis hepática no alcohólica se desarrollan a partir de la cirrosis hepática, sin embargo, el riesgo de progresión es mucho menor al reportado por la hepatitis C, logrando valores de 2.4% a 12.8% [39,43].

En el caso del consumo de alcohol, se ha reportado que el consumo de más de tres bebidas alcohólicas al día aumenta el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular en un 16%, además de señalar que dicho riesgo puede llegar a ser el triple al cuádruple en mujeres debido a la actividad de la enzima alcohol deshidrogenasa [39].

Por otra parte, los síndromes metabólicos como la resistencia a la insulina, la obesidad, las dislipidemias y la hipertensión aumentan el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular, llegando a un valor de riesgo del 81% en el año 2014. La diabetes ha mostrado duplicar dicho valor de riesgo en hombres, mientras que la obesidad ha demostrado un incremento del 20-30% en el riesgo de desarrollo de cáncer hepático cada alza de un punto en el índice de masa corporal durante los 7 a 13 años [39].

La exposición a la aflatoxina B₁ como consecuencia de la contaminación del agua por desechos industriales como el arsénico inorgánico ha causado entre el 4.6% al 28.2% de casos de carcinoma hepatocelular y aumenta significativamente el riesgo de desarrollo de la enfermedad en aquellos pacientes con hepatitis B crónica [43].

La prevalencia e incidencia del carcinoma hepatocelular en las diferentes regiones del mundo fue determinada en un estudio realizado por Sayiner et. al. en el año 2019. El cual evidenció que el continente asiático muestra la mayor tasa de incidencia y prevalencia de la enfermedad debido a la alta prevalencia de hepatitis B y hepatitis C en el continente. Se calcularon tasas de prevalencia del 66% para los hombres y del 58% para mujeres en pacientes con hepatitis B y del 27 al 28% en ambos sexos para pacientes con infección por el virus de la hepatitis C. La exposición hacia la aflatoxina generó cerca del 25% de los casos de carcinoma hepatocelular en China. Por otro lado, en la región se ve una clara tendencia de incremento de tasas de prevalencia de enfermedades metabólicas y consumo de alcohol, lo cual favorece al desarrollo de cirrosis hepática y, por tanto, al aumento del riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma [42].

En el caso del continente africano, el carcinoma hepatocelular es la causa principal de muerte relacionada a cáncer, presentado una tasa de incidencia de 41.2 por 100 000 personas por año. Al igual que el continente asiático, las infecciones por hepatitis B y C son las causas más comunes de la enfermedad, siendo la hepatitis B la responsable de cerca del 50% de los casos de hepatocarcinoma, mientras que la esteatosis hepática no alcohólica, los síndromes metabólicos y el consumo de alcohol no representan riesgos para el desarrollo de la enfermedad en el continente [42].

En Europa si bien la tasa de incidencia y es mucho menor a la reportada en Asia y en África, cerca de 47 000 pacientes mueren por carcinoma hepatocelular al año,

mostrando desde hace cuatro décadas un aumento en la tasa de incidencia y mortalidad de la enfermedad. La causa principal de carcinoma hepatocelular en el continente es la infección por el virus de la hepatitis C, sin embargo, desde el año 2000 el consumo excesivo de alcohol viene posicionándose como una de las causas principales. Además, la esteatosis hepática no alcohólica causa cerca del 52% de los casos de hepatocarcinoma en pacientes que ya presentan cirrosis hepática en el continente [42].

Finalmente, en Estados Unidos se ha triplicado la tasa de incidencia y prevalencia de carcinoma hepatocelular en las últimas dos décadas, mostrando para el 2015 una incidencia de 11.6 por 100 000 habitantes. La infección por el virus de la hepatitis C y el consumo excesivo de alcohol siguen siendo las causas más prevalentes de la enfermedad, sin embargo, los casos de hepatocarcinoma por esteatosis hepática no alcohólica y síndromes metabólicos vienen en aumento en los últimos años, llegan a ser considerados la tercera causa más común de carcinoma hepatocelular en los Estados Unidos [42].

Como se ha descrito en las líneas anteriores la incidencia del cáncer hepático va en aumento a nivel mundial debido al pobre manejo y prevención de los factores de riesgo de la enfermedad. Esta situación se puede ver agravada en países en vías de desarrollo debido a la falta de educación, servicios básicos sanitarios, instauración de tratamientos adecuados y la mala administración del sistema de salud por parte del gobierno.

2.1.2.2. PREVALENCIA E INCIDENCIA A NIVEL NACIONAL

De manera general, un estudio enfocado en la epidemiología, diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular en América Latina mostró que para el año 2018 América del Sur contaba con 24 248 casos, siendo Brasil el país con mayor número de casos, seguido por Argentina y Perú. El mismo estudio determinó que para el año 2019, Perú contaba con una incidencia de hepatocarcinoma de 2317, siendo el décimo tipo de cáncer más reportado en el territorio. Además, se señaló que esta enfermedad contaba con una prevalencia de 1709 casos en los últimos cinco años y una tasa de mortalidad de 2239 personas por año, representando la cuarta causa de muerte dentro de los tipos de cánceres reportados en el país [44]

Por otro lado, en un estudio hecho en el Perú en el año 2018 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud, se estableció que de 200 pacientes que recibieron trasplante de hígado entre los años 2000 al 2015, el 13% contó con un diagnóstico de carcinoma hepatocelular. Asimismo, se señala que de aquellos casos con el diagnóstico de carcinoma hepatocelular el 81% fueron varones con edades entre 52 y 67 años. Asimismo, se señaló que la causa más frecuente de carcinoma hepatocelular es la esteatosis hepática no alcohólica, seguido de las infecciones por virus de la hepatitis C y B [45].

Contrera-Macillas et. al señaló en un estudio realizado en el año 2023 que más del 90% de pacientes jóvenes peruanos que cuentan con diagnóstico de carcinoma hepatocelular cuenta con infección por el virus causante de la hepatitis B, mostrando un perfil epigenético único [46]. Mientras que Galicia-Moreno et al. determinó que para el año 2015, el Perú contaba con una tasa de prevalencia de hepatitis C de 0.5%, ocupando el quinto puesto en América Latina. Además, para el mismo año, contábamos con una tasa de prevalencia de cirrosis por hepatitis C de 16.90 por 1000 casos y una tasa de mortalidad de carcinoma hepatocelular por hepatitis C de 0.90 [44]. Ambos estudios tienen resultados acordes a las cifras reportadas en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en lo que se refiere a causas de carcinoma hepatocelular descritas en el párrafo anterior.

En el año 2021, de acuerdo con lo notificado por el Ministerio de Salud, el carcinoma hepatocelular ocupa el cuarto lugar en incidencia de sitio primario de cáncer en hombres. De hecho, en el periodo de tiempo del 2010 al 2012, el Perú contaba con una incidencia en Lima Metropolitana de 688 casos por 27 845 pacientes en el caso de los hombres y de 627 casos por 32 865 pacientes en mujeres. Para el año 2015, las neoplasias malignas del hígado y las vías biliares se encontraban en el doceavo puesto entre las causas de muerte en el territorio peruano, teniendo una tasa de mortalidad de 11.1; sin embargo, para el año 2018 subió un puesto en el ranking de causas de muerte en el país con una tasa de mortalidad de 18.7 [47].

En cuanto a los casos nuevos de carcinoma hepatocelular registrados en el país, en el año 2019 se registraron cerca de 130 casos en el Sistema de Vigilancia, mientras que en

el año 2020 se registraron un aproximado de 50 casos, siendo la gran mayoría de estos en personas de 59 años a más y en un estadio clínico IV en casi el 50% de ellos. Para el año 2021, solo fueron registrados 16 casos correspondientes a la enfermedad, siendo el 61% de ellos diagnosticados en estadio clínico III o IV [47].

A pesar de mostrar un descenso en el registro de casos de la enfermedad, en el Perú la incidencia de los factores de riesgo del carcinoma hepatocelular y las dificultades para acceder a servicios de salud y, por tanto, al diagnóstico temprano de la enfermedad siguen en constante aumento por lo que es necesario tener en cuenta que las estadísticas mencionadas no dan una idea completa de la realidad nacional.

2.1.2.3. FISIOPATOLOGÍA

El carcinoma hepatocelular es el tumor primario más común en el hígado que surge como consecuencia del daño crónico sufrido por las células que conforman el órgano debido a diferentes factores. Esta enfermedad suele ser considerada como una complicación de la cirrosis hepática, sin embargo, la presencia de una condición cirrótica en el órgano, en ciertos casos, no es requerida para el desarrollo de tumores malignos, por lo que la fisiopatología de la enfermedad resulta compleja de establecer.

El mecanismo de que da lugar al carcinoma hepatocelular se encuentra relacionado con las causas subyacentes de la enfermedad. De manera general las infecciones por virus de la hepatitis C o B, la esteatosis hepática no alcohólica, el consumo desmedido de alcohol, síndromes metabólicos y la exposición a sustancias cancerígenas terminan desarrollando un proceso inflamatorio crónico que, con el paso del tiempo genera la acumulación de un gran número de alteraciones genéticas que desencadenan los procesos vinculados con fallas moleculares como la desregulación del ciclo celular, alteraciones en la metilación del ADN, inestabilidad cromosómica, inmunomodulación, desregulación de miARN y proliferación de líneas celulares [48, 49].

Asimismo, se plantea que como resultado del daño crónico sufrido por los hepatocitos se da la activación de vías de auto regeneración que involucran a células madre hepáticas, por lo que se cree que dicha línea celular es la responsable del origen de tumores malignos en el hígado. A pesar de esto, dado que el hígado no cuenta con una

población definida de células madre para la auto regeneración, ciertos estudios sugieren que la línea celular responsable del origen del carcinoma hepatocelular son los hepatocitos maduros, los cuales tienen la capacidad de sufrir una secuencia de alteraciones genéticas que les permiten pasar por un proceso de dediferenciación hasta convertirse en células progenitoras de hepatocitos capaces de expresar marcadores similares a la células madre hepáticas; sufriendo en todo este proceso alteraciones en la regulación del ciclo celular [50].

Por otro lado, cabe resaltar que la acumulación de cambios epigenéticos y mutaciones somáticas activan diferentes vías de señalización claves de la hepatocarcinogénesis. Las más frecuentes son las vías de WNT- β -catenina, receptor tirosina quinasa (RAS-RAF-MAPK), fosfatidilinositol-3-quinasa, proteína quinasa B y (PI3K-AKT-mTOR), ya que se desencadenan por mutaciones en genes que codifican proteínas citoplasmáticas (AXIN1 and CTNNB1), amplificaciones en regiones que incluyen genes que codifican factores de crecimiento (FGF19) y mutaciones en proteínas cinasas (RPS6KA3 y RSK2), respectivamente. La vía de señalización del stress oxidativo también se ve activada tras mutaciones en el factor nuclear NFE2L2 o la inactivación de la proteína KEAP1 [50].

Es importante destacar que las líneas celulares que interaccionan con el tumor modulan mucha de su patogénesis. Dentro de las líneas celulares más importantes tenemos a los fibroblastos, macrófagos, células endoteliales, células del sistema inmune y las células estrelladas hepáticas. Los primeros permiten el crecimiento del carcinoma hepatocelular mediante la síntesis de factores de crecimiento, citoquinas y metaloproteinasas y el desarrollo de resistencia a la quimioterapia debido a la liberación de micro ARNs exosomales. Los segundos cumplen funciones supresores y promotoras de tumor, siendo lo primero logrado mediante un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno y lo segundo mediante la secreción de glipica-3 y factores de crecimiento β . Las terceras, mediante su interacción con las células de la matriz extracelular, permiten la generación de nuevos vasos sanguíneos y, por tanto, facilita la proliferación y estabilización del tumor. Las cuartas, en particular las células mieloides, juegan un rol fundamental en la metástasis y resistencia terapéutica del carcinoma hepático, mientras que las células efectoras T y los diferentes grupos de linfocitos están

relacionados a un mejor pronóstico de la enfermedad. Las últimas, en su estado activado, tienen la capacidad de estimular genes relacionados a inflamación, quimiotaxis y angiogénesis, siendo la última la de mayor importancia ya que permite la remodelación y reconstrucción de la red vascular primaria mediante la sobre secreción de factores angiogénicos como factores de crecimiento vascular endotelial y angiopoyetinas, dando como resultado una sobre carga de vasos sanguíneos anormales alrededor del tumor [50, 51].

2.1.2.4. CUADRO CLÍNICO

La presentación clínica del carcinoma hepatocelular es altamente heterogénea. Al igual que la cirrosis hepática, durante las primeras etapas de la enfermedad los pacientes pueden permanecer completamente asintomáticos o desarrollan síntomas no específicos como fatiga, debilidad generalizada y pérdida de peso. Sin embargo, en los estadios avanzados del carcinoma hepatocelular, el gran tamaño del tumor o tumores, generan síntomas relacionados con el deterioro de la función hepática como ictericia, encefalopatía, ascitis, hipertensión portal y edemas periféricos; siendo la enfermedad considerada como una complicación más de la cirrosis hepática debido a la similitud de los síntomas evidenciados en la etapa descompensada de dicha enfermedad.

Debido a lo previamente descrito y a la falta de biomarcadores de diagnóstico temprano es de esperarse que la gran mayoría de pacientes sean diagnosticados en los estadios avanzados, mostrando un pronóstico ampliamente desfavorable y una proporción de mortalidad/incidencia de 0.95 [52]. Para prevenir esto, las guías clínicas actuales sugieren el seguimiento clínico de aquellas poblaciones de riesgo como individuos con hepatitis B crónica, individuos con hepatitis C crónica y pacientes con cirrosis hepática sin importar la etiología de esta, con el fin de identificar la aparición de masas y la elevación de ciertos marcadores laboratoriales [53].

La monitorización se da mediante el uso de imágenes de diagnóstico como el ultrasonido cada 6 a 12 meses. En los casos de individuos con hepatitis C o B o en aquellos pacientes con alguna enfermedad hepática subyacente que muestran síntomas no específicos y permiten la sospecha de la aparición de carcinoma hepatocelular, la

monitorización se debe de dar cada 3 a 6 meses mediante ultrasonido con contraste. Asimismo, se sugiere el monitoreo de los valores laboratoriales de alfa-fetoproteína, cuyos valores se encuentran sumamente relacionados con el tamaño del tumor. Sin embargo, muchos estudios consideran este marcador poco sensible y específico para las etapas primarias de la enfermedad ya que no se ve una elevación significativa del marcador, por lo que, actualmente, se confía más en la elevación de la lectina variante de fucosilación (Lens culinaris agglutinin) o AFP-L3, la cual es una fracción de la alfa-fetoproteína que ha mostrado alta especificidad hacia el carcinoma hepatocelular sin importar el estadio, y de la des-gamma-carboxiprotrombina o (DCP), que es una proteína secretada por las células hepáticas que cuentan con funciones anormales. Ambos marcadores se encuentran ampliamente relacionados con el estadio del carcinoma hepatocelular, la invasión de la vena portal y el pronóstico de la enfermedad. Otros biomarcadores que han mostrado el potencial de indicar el posible desarrollo de un carcinoma hepatocelular en el contexto de cirrosis hepática son la osteopontina, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento de hepatocitos y el factor 1 de crecimiento similar a la insulina [54].

El monitoreo de los grupos de riesgo mediante las estrategias previamente descritas, en especial el empleo del ultrasonido permite identificar de manera temprana la presencia de masas y, por tanto, se puede demostrar la malignidad de estas mediante dos vías, de acuerdo con las guías clínicas actuales. La primera vía está relacionada con el tamaño del diámetro de la masa teniendo como punto de corte 1 cm. Aquellas masas que cuentan con un diámetro menor a 1 cm, es muy probable que no sean malignas y que, por tanto, sean nódulos de regeneración desarrollados en la cirrosis, por lo que se requiere un seguimiento mediante ultrasonido cada 3 a 6 meses hasta verificar el crecimiento de esta. Las masas con diámetros mayores 1 cm requieren del desarrollo de pruebas de contraste dinámico mejorado como la resonancia magnética, la tomografía y a prueba del ácido gadolinio etoxibencil-dietilentiainopentaacético. La positividad de alguna de ellas confirma la aparición del carcinoma hepatocelular. Por otro lado, la segunda vía se basa en el desarrollo de características radiológicas principales del carcinoma hepatocelular como la hipervascularización. La evidencia de dicha característica en pruebas de contraste dinámico mejorado seguido de un pequeño

lavado de contraste confirma la aparición del carcinoma hepatocelular. Sin embargo, al no evidenciarse ese proceso de lavado de contraste, se debe de dar la confirmación de acuerdo con el tamaño del nódulo [53].

La estadificación de la enfermedad mediante la función hepática, la presencia de síntomas y aparición de nódulos permite establecer el cuadro clínico de cada paciente. De acuerdo con dichos criterios, los estadios de la enfermedad son cuatro: inicial o A, intermedio o B, avanzado C y terminal o D. En el estadio A los pacientes cuentan con el desarrollo de un nódulo o un máximo de tres con un diámetro menor a 3 cm, ausencia de ascitis, ausencia de encefalopatía, ausencia de hipertensión portal, valores de albumina de 2.5 a 3.5 g/dL, valores de bilirrubina < 3 mg/dL y la capacidad para mantenerse activos sin necesidad de asistencia para el cuidado personal. En el estadio B los pacientes muestran más de tres nódulos con más de 3 cm de diámetro sin invasión vascular o extrahepática, una función hepática conservada y una capacidad disminuida para la realización de algún tipo actividad demandante. En el estadio C se mantiene la función hepática, sin embargo, la proliferación del carcinoma hepatocelular abarca redes de vascularización y zonas extrahepáticas; generando molestias que confinan al paciente en cama o en silla más del 50% de las horas de pie. En el estadio D los pacientes muestran un grado moderado de ascitis, una encefalopatía en grado III o IV, una albúmina menor a 2.8 g/dL, un valor de bilirrubina mayor a 3 mg/dL, una pérdida de la capacidad del autocuidado, un completo confinamiento a cama y un pronóstico de vida menor a 3 meses [55].

La presentación clínica del carcinoma hepatocelular en sus diferentes estadios, así como la evidencia radiológica y analítica mostrada durante el monitoreo de poblaciones de riesgo pautan las opciones terapéuticas a utilizar en los pacientes para lograr una mejora en el pronóstico de la enfermedad y, en muchas ocasiones, la calidad de vida del paciente.

2.1.2.5. TRATAMIENTO

A pesar de que a lo largo de los años la ciencia se ha enfocado en el desarrollo de nuevos avances en el diagnóstico y opciones terapéuticas de la enfermedad hepática crónica y

sus diversas complicaciones, el carcinoma hepatocelular aun presenta uno de los peores pronósticos dentro de las enfermedades oncológicas. Mucho de esto se debe a que la gran mayoría de pacientes son diagnosticados en etapas tardías de la enfermedad donde las opciones terapéuticas con mayor tasa de éxito como el trasplante hepático, la resección hepática y las diversas técnicas ablativas ya no son una alternativa, dejando a los cuidados paliativos como única elección terapéutica [56].

Si bien la estadificación del carcinoma hepatocelular suele ser de suma importancia para la toma de decisiones clínicas, la aplicación del tratamiento de acuerdo con el estadio de la enfermedad suele contar con diferentes límites a los propuestos por la Barcelona Clinic Liver Cancer o BCLC, entidad encargada de dicha clasificación. Es así como, actualmente, la resección hepática puede ser utilizada en estadios avanzados del carcinoma hepatocelular, mientras las técnicas ablativas pueden ser utilizadas para el tratamiento de tumores hepáticos de gran tamaño, obteniéndose buenos resultados [56].

Por lo previamente descrito las opciones terapéuticas disponibles para el carcinoma hepatocelular se dividen en dos grandes grupos: terapias no farmacológicas y terapias farmacológicas. En el primer grupo se encuentran la resección hepática, el trasplante de hígado, quimio embolización transarterial y la ablación. En el segundo grupo se encuentran las sustancias quimioterápicas de primera línea como el sorafenib y el lenvatinib.

En lo que respecta a la resección hepática, esta es una opción terapéutica para todos aquellos pacientes que cuentan con una buena función hepática y menos de 3 nódulos malignos con un diámetro menor a 3 cm, es decir para el estadio A de la enfermedad. Esta alternativa cuenta con una tasa de supervivencia de más de 5 años en el 60 a 70% de casos [57]. En casi la mitad de los casos, después de tres años de realizado el tratamiento quirúrgico, vuelve a surgir tumores intrahepáticos, lo cual genera que esta opción terapéutica tenga una menor tasa de supervivencia que el trasplante hepático, sin embargo, a diferencias de otras opciones no requiere largos tiempos de espera ni posible falta de apego al tratamiento farmacológico posterior. Por otro lado, para evitar el surgimiento de riesgo de falla hepática post-resección se requiere de una planificación

preoperatorio detallada, la implementación de estrategias quirúrgicas modernas menos invasivas que ayuden en la preservación del parénquima hepático, el manejo preoperatorio de la hipertensión portal y el cálculo del futuro volumen del remanente hepático y futura función hepática como porcentaje del volumen total del hígado mediante el uso de técnicas como la tomografía, la resonancia magnética y pruebas de función metabólica. Dichos requerimientos permiten la ampliación de la aplicación de esta opción terapéutica hacia el estadio B de la enfermedad [56]. Actualmente, el empleo de técnicas laparoscópicas tanto asistidas manualmente como mediante robótica han mostrado una mínima invasión, seguridad y eficacia [57].

Sobre el trasplante hepático, esta es la única opción terapéutica que puede llegar a ser completamente curativa ya que elimina tanto el tumor como la condición subyacente, siendo la más común la cirrosis hepática. Al igual que la resección hepática, está indicada en pacientes en estadio A. Cuenta con una tasa de supervivencia mayor de 5 años en más del 70% de los casos, mostrando la mayor tasa de supervivencia entre todas las opciones terapéuticas propuestas para el carcinoma hepatocelular. Sin embargo, en los últimos años, esta opción terapéutica cuenta con la gran limitante de escasez de donantes, forzando a los médicos a emplear alternativas terapéuticas como el sistema de soporte hepático hasta encontrar un donante apto. Además, el mal manejo de los tratamientos postoperatorios y el pobre apego a estos significan un gran riesgo para el desarrollo de falla hepática post-trasplante hepático. Asimismo, se ha notificado que el desarrollo de enfermedades metabólicas, renales, cardiovasculares y oncológicas en pacientes trasplantados es bastante frecuente [57].

La quimio embolización transarterial es la opción terapéutica más recomendada por las guías clínicas para el tratamiento de carcinoma hepatocelular en pacientes en estadio B. Esta alternativa se centra en la hipervascularización tumoral que se observa en la enfermedad. Mediante el uso de una suspensión de lipiodol y agente quimioterapéutico se logra la embolización del suministro de sangre, lo cual genera la necrosis tumoral. Si bien cuenta con una tasa de supervivencia menor a la resección y el trasplante hepáticos, esta sigue mostrándose como la mejor opción de tratamiento en pacientes en estadio B y, en algunos casos en estadio C, faltando mayores evidencias para la

aplicación de esta en dicho estadio ya que se sigue reportando el desarrollo de un gran riesgo de falla hepática tras el tratamiento con quimio embolización transarterial [56].

La ablación se ha convertido en una importante alternativa terapéutica para carcinomas hepatocelulares pequeños y cánceres de hígado no partidarios de resección quirúrgica. Esta terapia, al igual que la quimio embolización, logra la necrosis tumoral mediante la coagulación térmica, deshidratación celular química y congelamiento rápido de células. Esta técnica es poco invasiva y cuenta con buenos resultados y un pequeño tiempo de recuperación. La técnica más utilizada en esta terapia es la ablación por radiofrecuencia basada en agitación iónica, la cual muestra los mejores resultados, sobre todo en pacientes que cuentan con nódulos menores a 2 cm, logrando tasas de respuesta radiológica sostenida de 97.2% y una recurrencia de tumoración menor al 5%. Sin embargo, se ha demostrado que la eficacia de dicha técnica disminuye drásticamente conforme el tamaño del nódulo aumenta, por lo que solo puede utilizada en pacientes en estadio A [57, 56].

En cuanto al tratamiento farmacológico, el empleo de sorafenib en pacientes en estadio B o C, es decir aquellos casos sin opción a una resección quirúrgica, es la terapia sistemática de primera línea. Este fármaco inhibe la función de varias quinasas que participan en el proceso de angiogénesis y progresión tumoral, por lo que su aplicación ha mostrado un incremento en la supervivencia de pacientes. De hecho, una dosis de 800 mg/día proporciona un beneficio de supervivencia constante a pacientes en estadio B o C de acuerdo con los últimos estudios clínicos. Durante el tratamiento con este quimioterápico se observan toxicidades como malestares gastrointestinales, anorexia, fatiga y reacciones cutáneas en cerca del 30% de los casos y eventos adversos de gravedad 3 a 4 que requieren la interrupción permanente del tratamiento en el 28% de los casos. Otro quimioterápico de primera línea es el lenvatinib, el cual es un potente inhibidor de VEGFR1-3 y otras quinasas prooncogénicas, incluidos los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos, así como de vías de señalización que dan lugar a una potente actividad angiogénica. Al igual que el sorafenib, está indicado en pacientes en estadio B o C, sin embargo, esta muestra menor efectividad que el quimioterápico previamente descrito menos en paciente de ascendencia asiática y europea donde ha

mostrado una eficacia similar al sorafenib, logrando una supervivencia de 13.6 meses. Se ha reportado mejores resultados en el pronóstico del carcinoma hepatocelular en pacientes portadores de hepatitis B con el uso de lenvatinib. Asimismo, la seguridad y efectividad del fármaco se mantiene independientemente de la edad del paciente. Dentro de los efectos adversos reportados se encuentran la hipertensión, diarrea, disminución del apetito y pérdida de peso en cerca del 42% de los casos [57]. Fármacos como regorafenib, cabozantinib y ramucirumab son considerados dentro de la segunda línea de tratamiento quimioterápico del carcinoma hepatocelular.

Si bien hay un gran número de avances en el tratamiento del carcinoma hepatocelular, el trasplante hepático sigue visualizándose y considerándose por muchos profesionales como la mejor opción terapéutica debido a su alta tasa de supervivencia. Sin embargo, esta opción terapéutica cuenta con limitaciones, siendo las más importantes los escasos números de donantes y el estadio de enfermedad en el cual puede ser aplicado, por lo que la gran mayoría de casos de carcinoma hepatocelular terminan en terapia sintomática con opioides.

2.2. TRASPLANTE DE HÍGADO

2.2.1. PREVALENCIA E INCIDENCIA A NIVEL MUNDIAL

El trasplante hepático resulta una de las mejores opciones de tratamiento para las enfermedades hepáticas crónicas, en especial la cirrosis y los estadios tempranos del carcinoma hepatocelular. Este procedimiento quirúrgico ha mostrado excelentes tasas de supervivencia por lo que, con el incremento mundial de la incidencia de enfermedades hepáticas y si las circunstancias clínicas lo permiten, es escogido cada vez más como tratamiento.

En un estudio realizado en el año 2019 en Estados Unidos, mediante datos publicados por la United Network for Organ Sharing Organ Procurement and Transplantation Network (UNOS/OPTN), se determinó que del año 2007 al 2017 habían 121 741 paciente adultos en lista de espera para la realización de trasplante hepático, teniendo el 26% de ellos como diagnóstico principal cirrosis hepática por consumo de alcohol. Asimismo, se notificó que, del año 2007, donde se registraron 2357 adultos con cirrosis hepática por

consumo de alcohol, hubo un gran incremento de casos al año 2017, logrando el número de pacientes registrados en el 2007 representar cerca del 32% de los casos en total del 2017. Durante este periodo de tiempo también se observó un incremento en los casos de carcinoma hepatocelular de 186 en el 2007 a 517 en el 2017. El registro de pacientes masculinos con necesidad de trasplante hepático aumentó de 1864 a 2831 en 10 años, mientras que en el caso de las mujeres se observó un incremento de 493 a 1043 en el mismo periodo de tiempo. El número de trasplantes hepáticos realizados del año 2007 al año 2017 aumentó de 1338 a 2226 [58].

Por otro lado, un artículo de revisión realizado en el año 2020 establece que el número de casos registrados para trasplante hepático debido a cirrosis hepática por esteatosis hepática no alcohólica viene en aumento en países occidentales desde los últimos 20 años, representando el 21.5% de trasplantes en Estados Unidos y el 8.4% en Europa para los años 2018 y 2016, respectivamente. En Europa, para el año 2020 el número de pacientes en lista de espera para la realización de un trasplante era de 68 950, donde solo el 4% de ellos logró un trasplante mediante el diagnóstico de cirrosis por esteatosis hepática no alcohólica [59].

Para el año 2022, después de la pandemia de COVID-19 se pudo evidenciar un incremento en el consumo de alcohol en la población por lo que la demanda de trasplante hepático también se vio en aumento. Hubo un total de 606 pacientes con cirrosis hepática por consumo de alcohol dentro de los 38 217 pacientes en lista de espera por un trasplante desde marzo del 2018 hasta febrero del 2021, mostrando un incremento del 106% del tiempo de espera y un aumento del 210% en el número de pacientes aptos para trasplante hepático en comparación con los números reportados por UNOS antes de la pandemia. Asimismo, se vio un incremento en las tasas de realización de trasplantes donde cerca del 50% de los pacientes trasplantados mostraron un diagnóstico de falla hepática aguda por el consumo de alcohol, disminuyendo los casos de otras indicaciones para trasplante hepático como cirrosis hepática por hepatitis C, hepatitis B y esteatosis hepática no alcohólica [60].

Por otra parte, en el año 2018 se reportó que la edad de los pacientes necesitados de un trasplante hepático va en aumento desde hace 15 años en los continentes

americanos y europeos. Estados Unidos reportó un aumento de 20% en el número de pacientes mayores de 65 años que requieren un trasplante hepático y Europa un aumento del 16%, mostrando no solo una flexibilidad sobre los límites impuestos para la realización de un trasplante hepático sino que, también, se evidencia un cambio en las tendencias de indicación de trasplante hepático, siendo ahora prioritarias aquellas enfermedades que implican un mayor número de complicaciones y aparición de comorbilidades en personas mayores de 65 años debido a las grandes mejoras reportadas en las últimas décadas en los resultados del trasplante hepático [61].

Sin embargo, a pesar de que el número de trasplantes realizados por año muestra un gran aumento debido al incremento de casos de enfermedades hepáticas crónicas, las tasas de mortalidad debido al tiempo de espera para la realización de un trasplante hepático siguen en aumento, dejando a relucir la gran limitante del número de donadores, lo que dificulta la aplicación de este método terapéutico. A pesar de dicha limitante, alrededor del mundo se muestran un número de desigualdades que obstaculizan aún más la realización del trasplante. Un estudio de revisión realizado en el año 2020 mostró que, dentro de estas desigualdades, las principales son las socioeconómicas, de género, raciales y geográficas. Se reportó que, al contar con un seguro de salud social, presentar sexo femenino, ser de raza negra, asiática o hispana y ser de un área de bajo desarrollo disminuye significativamente la probabilidad de recibir un trasplante hepático y aumenta la probabilidad de quedarse más tiempo en lista de espera [62]. Muchos de los pacientes que quedan en estas circunstancias presentan un gran número de síntomas que deben ser abordados mediante especialistas en cuidados paliativos. De hecho, un estudio del año 2021 determinó que la intervención temprana de especialistas en cuidados paliativos mejora la sintomatología del paciente y la calidad de vida de este. Sin embargo, muchos de los hepatólogos a cargo no tienen conocimiento los criterios de derivación y no cuentan con una planificación avanzada del cuidado del paciente, por lo que la intervención paliativa es prácticamente nula [63].

Una de las estrategias para contrarrestar la escasez de donantes es la implementación del trasplante de hígado de donante vivo. Esta nueva modalidad de trasplante aumenta la probabilidad de que pacientes en lista de espera reciban un donante de hígado. En

Estados Unidos se tuvo un total de 4600 trasplantes de donante vivo para el año 2015, representando cerca del 5% de todos los trasplantes realizados en dicho año [64]. Mientras tanto en Asia, donde la necesidad por trasplante hepáticos incrementa día a día y la donación de órganos es tan escasa a pesar de contar con retribuciones monetarias hacia los donantes, el trasplante de hígado de donante vivo representa cerca del 90% de los trasplantes de hígado realizados en el año debido al fuerte concepto de familia en el continente. De hecho, las últimas dos décadas han mostrado un incremento de esta modalidad de trasplante, reportándose un total de 1313, 1106, 800, 362 y 207 para India, Corea, China, Japón y Arabia Saudita, respectivamente [65]. El incremento de casos de trasplante de hígado por donante vivo no solo se da por la necesidad de un mayor número de donantes, sino por las ventajas reportadas en comparación con el trasplante de hígado por donante fallecido. Dentro de las ventajas de esta forma de trasplante se encuentran la optimización del tiempo de trasplante, mejor calidad del órgano y menores tasas de mortalidad de los receptores del órgano por la reducción en el tiempo de espera [66]. Sin embargo, un estudio en el año 2021 ha mostrado que los trasplantes de hígado con donantes fallecidos tienen mejores tasas de supervivencia que las de donantes vivos debido a factores como la edad del donante y comorbilidades existentes [64].

En el caso de Latinoamérica, estos no son la excepción y al igual que el resto del mundo cuenta con incrementos en la demanda de trasplantes hepáticos y un número de donantes muy limitados. De hecho, para el año 2020 se reportó que fuera de la limitación del número de donantes, la mayor dificultad para la realización de trasplantes hepáticos es por la existencia de desigualdades sobre todo en el acceso a entidades prestadores de servicios de salud, por lo que, en países como Guatemala, Trinidad y Tobago, Honduras, Nicaragua, Panama, El Salvador y Haití el trasplante hepático no es realizado bajo ninguna modalidad. Asimismo, la falta de políticas destinadas a los trasplantes de órganos y la escasez de centros de salud en donde sea viable la realización de trasplantes hepáticos impactan sobre la prevalencia del trasplante hepático en las diversas regiones latinoamericanas. Finalmente, a diferencia del resto del mundo, la realización de trasplantes hepáticos con donantes vivos es muy baja debido a la falta de cultura de donación de órganos y dificultades económicas [67].

2.2.2. PREVALENCIA E INCIDENCIA A NIVEL NACIONAL

En el Perú el trasplante hepático es el tratamiento de elección para enfermedades hepáticas crónicas, pero como en el resto de Latinoamérica, la falta de donantes de órganos y las deficiencias en los diferentes servicios de salud complican la aplicación de este método quirúrgico, colocándonos en los últimos puestos a nivel de Sudamérica en lo que se refiere a tasa de realización de trasplantes hepáticos.

Para el año 2010, el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen reportaba un total de 72 trasplantes hepáticos en pacientes adultos con una edad promedio de 47 años. Las etiologías principales por las cuales se indicó el trasplante hepático fueron la hepatitis autoinmune, representando el 22% de los casos, e infección por el virus de la hepatitis C, representando el 16% de los trasplantes. Asimismo, se reportó un aumento en la tasa de mortalidad en lista de espera, logrando valores de 20%, debido al incesante crecimiento de casos de enfermedades hepáticas crónicas y el bajo número de donantes. Cabe resaltar que dicha tasa de mortalidad, para ese año, era una de las más altas de América Latina, siendo solo superada en 5% por Chile y Brasil [68].

Un estudio publicado en el año 2018 estableció que para el año 2016 el Perú contaba con un total de 1103 pacientes que requerían de un trasplante hepático, siendo 670 pacientes pertenecientes a MINSA y 403 a EsSalud, de los cuales solo el 5% de los pacientes a nivel nacional fueron trasplantados en entidades de la red de EsSalud. También se notificó que para la fecha contábamos con la tasa más baja de donaciones de órganos a nivel sudamericano debido a la falta de apoyo directo gubernamental, el limitado acceso de la población a entidades de salud y la falta de cultura de donación de órganos. Por otro lado, en el país, para el año 2016 las indicaciones principales para el trasplante hepático fueron la esteatosis hepática no alcohólica, la hepatitis autoinmune, la cirrosis hepática por consumo de alcohol, cirrosis biliar primaria y la cirrosis por hepatitis C, representado el 24%, 22%, 12%, 11% y 8% de los casos, respectivamente [69].

El estudio de Contreras et. al. realizado en el año 2019, en donde compara el estado y el contexto de los trasplantes hepáticos en Latinoamérica, Estados Unidos y Europa,

muestra al Perú en el décimo lugar a nivel de Latinoamérica en lo que se refiere a la tasa anual de donación de órganos a partir de donantes fallecidos, con un valor de 2.3 donaciones por millón de población, sugiriendo una falta de adecuada cobertura financiera, educación y organización gubernamental en el país para la facilitación de la realización del trasplante hepático. De igual manera se reporta un inicio tardío en la implementación de esta opción terapéutica en comparación con el resto de los países en Latinoamérica, mostrando al año 2000 como año de inicio. Además, el Perú cuenta con solo cuatro centros de salud autorizados para el desarrollo de trasplantes hepáticos y una tasa anual de realización de trasplantes hepáticos de 1.6 por millón de población, mostrándose séptimo a nivel latinoamericano en estos aspectos. Por otro lado, para el año 2019 reportamos un total de 46 trasplantes hepático con donantes fallecidos, 6 trasplantes hepáticos pediátricos con donantes vivos y una tasa de mortalidad en lista de espera del 30% [67].

La incidencia de los diagnósticos principales más reportados en el trasplante hepático en el Perú sigue en aumento con el paso de los años, así para el año 2021 un estudio realizado por la sociedad gastroenterológica del Perú muestra que la esteatosis hepática no alcohólica tiene una incidencia del 35% dentro de los pacientes en lista de espera, mientras que la cirrosis hepática por consumo de alcohol y las enfermedades autoinmunes cuentan con una incidencia del 11,5% y 15.3%, respectivamente. Adicionalmente, dicho estudio establece que cerca del 12% de los pacientes que se realizan un trasplante hepático terminan con una intubación en el área de cuidados intensivos debido a shock sépticos o a neurotoxicidad inducida por un mal manejo de inhibidores de calcineurina [70].

Como se puede ver a partir de los párrafos anteriores el Perú aun cuenta con muchos retos para la correcta implementación del trasplante hepático, siendo el principal de ellos la falta de donantes, generándose altas tasas de mortalidad por el gran tiempo que un paciente permanece en lista de espera. Además, tras la realización de trasplantes hepáticos muchos pacientes cuentan con complicaciones por un mal manejo del tratamiento antibiótico e inmunosupresor dejando bajas tasas de éxito en este método quirúrgico en el país.

2.2.3. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Una buena técnica quirúrgica y un adecuado tratamiento farmacológico post trasplante hepático es fundamental para la obtención de buenos resultados. En este contexto, el tratamiento inmunosupresor es de alta relevancia ya que evita el rechazo del órgano por parte del paciente receptor. El buen manejo de los diferentes esquemas inmunosupresores establecidos permite un incremento significativo de las tasas de éxito de este método quirúrgico y, por tanto, de la tasa de supervivencia de 1 año de pacientes que tuvieron la oportunidad de lograr un trasplante hepático.

Las drogas inmunosupresoras utilizadas post trasplante hepático se pueden clasificar en dos grandes grupos: agentes farmacológicos y los agentes biológicos. Dentro del primer grupo se encuentran los corticoesteroides, los inhibidores de la calcineurina, antimetabolitos y los inhibidores de mTOR. El segundo grupo abarca anticuerpos monoclonales y policlonales que inhiben células T. La gran mayoría de terapias inmunosupresoras instauradas combinan fármacos de ambos grupos con el fin de minimizar los posibles eventos adversos y utilizar la mínima dosis efectiva [71].

The annual Scientific Registry of Transplant Recipients estandariza una terapia inmunosupresora para pacientes post trasplante hepático en donde se logra un balance entre efectividad de prevención de rechazo de órgano y el desarrollo de efectos adversos. Esta terapia cuenta con un régimen triple, en la cual deben de ser considerados un inhibidor de la calcineurina, un antimetabolito y corticoesteroides [72].

En lo que se refiere a antimetabolitos, los más utilizados son la azatioprina y el micofenolato los cuales interfieren con la síntesis de ácidos nucleicos, generando la disminución de la respuesta proliferativa de linfocitos B y T. Son considerados menos efectivos que los inhibidores de la calcineurina y cuentan con hepatotoxicidad y mielotoxicidad dentro de sus efectos adversos. Por otro lado, los inhibidores de la calcineurina más utilizados son tacrolimus y ciclosporina, cuyo mecanismo de acción es la prevención de la activación de la calcineurina mediante la inhibición de pequeñas moléculas intracelulares y la unión a proteínas. El uso de estos ha reportado una probabilidad de desarrollo de rechazo agudo del 13%. Dentro de los efectos adversos

reportados para ambos fármacos se encuentran la falla renal crónica, neurotoxicidad, desregulación metabólica y patologías vasculares [73].

La incorporación de inhibidores de mTOR y agentes biológicos a la terapia inmunosupresora se da con el fin de controlar y minimizar la aparición de efectos adversos de los inhibidores de la calcineurina que pongan en riesgo la supervivencia del órgano y del paciente [71]. El everolimus y el sirolimus son los inhibidores de mTOR más utilizados ya que cuentan con efectos anti proliferativos lo cual reduce el riesgo de aparición de nuevas neoplasias y, en especial, la recurrencia de carcinoma hepatocelular post-trasplante hepático. La globulina antitimocítica y los anticuerpos de interleuquina-2 son los agentes biológicos más empleados en el trasplante hepático ya que ambos cuentan con reportes de un buen mantenimiento de la función renal y menores tasas de infecciones oportunistas en un uso concomitante con dosis pequeñas de inhibidores de calcineurina [73].

Sin embargo, en la última década, el tratamiento estandarizado viene siendo cuestionado debido a la aparición de efectos adversos a largo plazo por el uso crónico de inmunosupresores, el cual no termina mostrando ventajas ya que un gran número de pacientes trasplantados muere por alguna infección oportunista o el desarrollo de falla renal o neurotoxicidad o neoplasias nuevas o recurrentes. Es por esto por lo que la Sociedad Italiana de Trasplante de Órganos y Tejidos desarrolla un algoritmo que permite a los hepatólogos y personal de salud involucrado en el cuidado de pacientes que cuentan con un trasplante hepático, una correcta elección del régimen inmunosupresor a emplear en un determinado paciente en base a evidencia clínica. Dicho algoritmo tiene en cuenta diferentes condiciones del paciente y el tiempo de trasplante transcurrido.

En dicho algoritmo se establece cinco tipos de pacientes, siendo el primero de ellos los pacientes standard los cuales cuentan con historial de enfermedad autoinmune o carcinoma hepatocelular o disfunción renal. Para este tipo de pacientes se recomienda una terapia durante los tres primeros meses de tacrolimus en combinación con micofenolato o en su defecto con everolimus, manteniendo una concentración de tacrolimus de 3 a 5 ng/mL. Pasado los tres meses de realizado el trasplante se

recomienda mantener el esquema manteniendo la concentración de tacrolimus de 2 a 3 ng/mL. Los agentes biológicos solo deben de ser empleados en combinación con tacrolimus y corticoesteroides durante el primer mes en aquellos pacientes que tuvieron complicaciones quirúrgicas [74].

El segundo tipo de pacientes son los críticamente enfermos, los cuales presentan disfunción renal y/o sangrado gastroesofágico agudo, sepsis, trombosis portal y otras enfermedades concomitantes. En estos se recomienda durante los tres primeros meses el empleo de agentes biológico en combinación con tacrolimus durante el primer mes para luego pasar a la terapia inmunosupresora planteada para pacientes estándar y, en caso de pacientes con riesgo de nefrotoxicidad o neurotoxicidad, se recomienda el uso de everolimus solo o en combinación con micofenolato, manteniendo una concentración de everolimus de 5-10 ng/mL. Pasado los tres meses de trasplante se recomienda una terapia mixta de tacrolimus y everlimus, manteniendo la concentración del primero entre 2 a 3 mg/mL y de 5 a 8 ng/mL hasta los 12 meses y de 3 a 6 ng/mL pasado los 12 meses para el segundo [74].

El tercer grupo de pacientes son todos aquellos que cuentan con etiologías específicas como la enfermedad poliquística del hígado, enfermedad renal poliquística autosómica dominante, tumores neuroendocrinos, enfermedades autoinmunes hepáticas, cáncer colorrectal y colangiocarcinoma. En el caso de pacientes con enfermedad poliquística del hígado se recomienda las terapias sugeridas para los pacientes críticamente enfermos. Para pacientes con enfermedades autoinmunes hepáticas se recomienda el uso de la terapia de tacrolimus en combinación con everolimus o micofenolato, sugerida para los pacientes estándar añadiéndole el uso de corticoesteroides. El resto de los pacientes que cuenten con alguna de las etiologías restantes previamente mencionadas deben de ser tratados con monoterapia de everolimus [74].

El cuarto tipo de pacientes son todos aquellos que tuvieron como indicación de trasplante hepático al carcinoma hepatocelular. En esto se recomienda el uso de la terapia combinada de tacrolimus y everolimus para los pacientes estándar y realizar el cambio a una monoterapia con everolimus si se evidencia un alto riesgo de recurrencia en las pruebas histológicas, mientras que para el último grupo de pacientes el cual es

descrito como todos aquellos pacientes que cuentan con alguna nueva neoplasia, el tratamiento inmunosupresor recomendado es la monoterapia con everolimus [74].

Si bien los cambios sugeridos por la Sociedad Italiana de Trasplante de Órganos y Tejidos no son tan fáciles de generalizar, estos se acercan más hacia la terapia individualizada del paciente y la monitorización terapéutica de los diferentes fármacos inmunosupresores utilizados en el tratamiento de pacientes que han contado con un trasplante hepático. Además, es importante resaltar que, a pesar de contar con varios eventos adversos reportados, los inhibidores de la calcineurina, en especial tacrolimus, siguen siendo la columna vertebral de los diferentes regímenes inmunosupresores empleados.

2.3. TACROLIMUS

2.3.1. FARMACODINAMIA

Tacrolimus es uno de los inmunosupresores comúnmente prescritos tras la realización de un trasplante de órgano sólido. Debido a su mecanismo de acción ha logrado buenas tasas de efectividad en la prevención de rechazo agudo celular tras trasplantes de hígado, riñón y corazón. La farmacodinamia molecular del tacrolimus ha tomado relevancia en los últimos años con el objetivo de encontrar alguna estrategia que permita la reducción de sus efectos adversos.

Mecanismo de acción de tacrolimus

Tacrolimus es un macrólido sintetizado por el hongo *Streptomyces tsukubaensis* que cuenta con la capacidad de suprimir la calcineurina y, por tanto, logra la supresión de procesos inmunes y humorales mediados por células. Para entender por completo el mecanismo de acción del fármaco es necesario entender las funciones que cumple la calcineurina en el proceso de rechazo celular agudo.

La calcineurina es una proteína fosfatasa que tiene la capacidad de activar factores de transcripción de la interleucina 2 y desfosforilar factores nucleares de activación de células T. El proceso de rechazo inicia cuando antígenos provenientes del injerto son presentados antes células T, las cuales incrementan la cantidad de calcio citoplasmático, logrando la activación de la calcineurina, la que a su vez induce genes de interleucina 2.

La interleucina 2 activa linfocitos T auxiliares y la producción de citoquinas que desencadenan el proceso inflamatorio responsable del rechazo celular. Es así como el tacrolimus, al unirse a la proteína intracelular FKBP-12, forma un complejo que es capaz de impedir la proliferación de la calcineurina y, por tanto, la activación de las diversas moléculas necesarias para la iniciación del proceso de rechazo celular [75].

Estrategias de monitoreo farmacodinámico

Si bien la alta selectividad del tacrolimus hacia células T le permite tener buena efectividad inmunosupresora, la variabilidad inter e intraindividual farmacocinética del fármaco afecta la intensidad de los efectos farmacológicos deseados y no deseados, por lo que el monitoreo terapéutico del mismo necesita de nuevas estrategias. El monitoreo farmacodinámico es una estrategia que permite una mejor optimización del tratamiento inmunosupresor con inhibidores de la calcineurina tras contrarrestar la gran limitante del monitoreo terapéutico farmacocinético, la cual es la medición de la efectividad del fármaco en su sitio de acción. Hasta la fecha se han reportado dos tipos de estrategias de monitorización farmacodinámica: la enzimática y la inmunológica.

La estrategia enzimática se basa en la medición de la actividad fosfatasa intracelular de la calcineurina. Los diversos protocolos utilizados en los ensayos in vitro para la medición de la actividad de la calcineurina establecen el uso de un péptido fosforilado conformado por diecinueve aminoácidos como sustrato. Sin embargo, este no es específico para la calcineurina ya que puede ser desfosforilado por los otros tres tipos de fosfatasas por lo que es necesario la incorporación de ácido okadaico al ensayo para lograr la inhibición de las fosfatasas PP1 y PP2A. Para lograr la diferenciación de la calcineurina con PP2C, es necesaria la incorporación del agente quelante EGTA con el fin de remover el calcio del medio del ensayo, evidenciando una disminución en la activación de la calcineurina. En los ensayos in vivo, se da el empleo de alguno de los inhibidores de la calcineurina en vez del EGTA para el reconocimiento de la calcineurina y la PP2C. La medición de la actividad fosfatasa se da mediante la cuantificación del sustrato fosforilado restante con el empleo de técnicas basadas en la determinación del isótopo radiactivo ^{32}P , HPLC-UV, entre otras [76].

Las estrategias inmunológicas se basan en la medición de la capacidad de respuesta celular tras diversos estímulos *in vitro*. En el caso de los inhibidores de la calcineurina, la respuesta celular es medida en diferentes niveles, en los cuales se incluyen moléculas como ARNm de citocinas, marcadores de superficie, células productoras de citocinas, concentración de citocinas extracelulares y proliferación celular. En el monitoreo farmacodinámico que involucra al ARNm de citocinas es necesario el aislamiento de este a partir de leucocitos o de células mononucleares de sangre periférica, para finalmente lograr la cuantificación de ARNm mediante la técnica de PCR cuantitativo en tiempo real. Asimismo, moléculas sintetizadas a partir del ARNm son utilizados como marcadores farmacodinámicos en la terapia inmunosupresora con inhibidores de calcineurina, en especial la interleucina 2. La determinación de marcadores de superficie y células productoras de citocinas también es utilizada como monitoreo farmacodinámico. El porcentaje de células productoras de citocinas se determina mediante la citometría estableciendo el número de células coloreadas con respecto del total; evidenciándose un mayor grado de rechazo celular al contar con un mayor número de células T productoras de interleucina 2. En el caso de los marcadores de superficie, la expresión de los marcadores de activación de células T es determinada mediante el uso de anticuerpos monoclonales, siendo cuantificadas las células positivas mediante citometría [76].

Avances farmacogenéticos en el monitoreo farmacodinámico del tacrolimus

El principal hallazgo está relacionado con los transportadores de drogas, en especial el ABCB1, el cual se encuentra en las membranas de las células T. Este transportador tiene como sustrato al tacrolimus, movilizándolo fuera del linfocito hacia la sangre, por lo que es determinable que la expresión de ABCB1 impacta en la disponibilidad de tacrolimus en la célula T. Diferentes estudios han determinado que polimorfismos de nucleótido único en el gen codificante de ABCB1 y la adición de diversos fármacos para el manejo de efectos adverso del tacrolimus impactan en la actividad de ABCB1 y en las concentraciones intracelulares de tacrolimus, por lo que el transportador se muestra como un nuevo marcador farmacodinámico que mejoraría el monitoreo del efecto terapéutico del fármaco [77, 78].

El enfoque farmacodinámico del monitoreo terapéutico del tacrolimus aun cuenta con un gran número de retos sobre todo en la precisión, relevancia y reproducibilidad clínica, por lo que el monitoreo terapéutico en base a la farmacocinética del fármaco sigue siendo una de las mejores opciones para la prevención del desarrollo de rechazo agudo celular.

2.3.2. FARMACOCINÉTICA

Tacrolimus representa la columna vertebral de los tratamientos inmunosupresores de la actualidad. Sin embargo, debido a su estrecho índice terapéutico y la variabilidad inter e intraindividual farmacocinética reportada muchos de los pacientes en terapia inmunosupresora con tacrolimus se ven sobre o sub inmunosuprimidos por lo que es requerida una constante monitorización terapéutica basado en la concentración plasmática del fármaco con el fin de lograr la individualización de la terapia inmunosupresora y, por tanto, menores incidencia de rechazo celular agudo post trasplante.

Generalidades de la farmacocinética del tacrolimus

Este inhibidor de la calcineurina cuenta, tanto en sus presentaciones de liberación prolongada como de liberación inmediata, un perfil de absorción altamente variable y una biodisponibilidad absoluta que puede variar del 5 al 93% del fármaco, siendo los valores promedio de 25 a 30% del fármaco [79]. Tras su absorción, tacrolimus tiene la capacidad de unirse fuertemente tanto a eritrocitos como a proteínas plasmática. Se ha determinado que cerca del 95% del fármaco se une a eritrocitos y 5% logra repartirse en el plasma, donde el 99% de este se ve unido a proteínas como la albumina y la glicoproteína α_1 [80]. La distribución del fármaco es amplia a lo largo del cuerpo, no obstante, en el estado estacionario, donde la concentración del fármaco es constante, la mayor parte del tacrolimus puede ser encontrada fuera del compartimento sanguíneo [80].

El fármaco sufre un metabolismo hepático y menos del 1% es eliminado de manera inalterada [79]. La enzima responsable del metabolismo del tacrolimus es el citocromo P450 3A4, participando en el metabolismo extrahepático del fármaco en el epitelio

gastrointestinal donde la mitad de la dosis absorbida del fármaco es eliminada. El metabolismo hepático por el citocromo P450 3A4 representa cerca del 10% de la eliminación del fármaco [80]. Es importante resaltar que la absorción del tacrolimus se ve afectada por la glicoproteína P de los enterocitos, la cual está relacionado con el citocromo P450 3A4, y limita la biodisponibilidad oral de tacrolimus en un 25% [80].

Variabilidad inter e intraindividual farmacocinética

Muchos de los parámetros farmacocinéticos previamente descritos varían de paciente en paciente debido a diversos factores, generando dificultad en el monitoreo terapéutico del fármaco en especial en el mantenimiento y alcance de concentraciones mínimas terapéuticas. Actualmente, diversos estudios se han enfocado en el estudio de las diversas causas de la variabilidad inter e intraindividual y el desarrollo de diversas estrategias para contrarrestar las dificultades de monitoreo terapéutico generadas por la variabilidad inter e intraindividual.

Se ha determinado que diversas variaciones genéticas contribuyen en el desarrollo de la variabilidad inter e intraindividual. Específicamente, polimorfismos de nucleótido único en el gen que codifica a la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4) afectan positivamente de un 40 a un 50% la variabilidad interindividual farmacocinética del tacrolimus; de hecho, se ha planteado que dos polimorfismos de nucleótido único intragénicos de CYP3A4 serían la causa de la variabilidad interindividual del fármaco. Por otro lado, variaciones en los genes que codifican los transportadores del fármaco, en especial el transportador ABCB1, también contribuirían en la variabilidad farmacocinética del tacrolimus. Reportes científicos establecen que los polimorfismos de nucleótido único en el gen codificantes del transportador ABCB1 alterarían el proceso de absorción del fármaco y el nivel de nefrotoxicidad de este. Con respecto a la variabilidad intraindividual, si bien las variaciones genéticas y ambientales afectan a esta, no se ha establecido una relación causal entre estas como en el caso de la variabilidad interindividual, sin embargo, la falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor establecido sigue permaneciendo como la mayor causa posible de la variabilidad intraindividual [79].

El monitoreo terapéutico del fármaco se ha venido llevando a cabo en base a la determinación del área bajo la curva durante un intervalo de dosificación para establecer la dosis óptima, no obstante, debido al requerimiento de varias muestras de sangre su aplicación clínica se ve limitada. Además, a pesar de un monitoreo terapéutico periódico muchas de las concentraciones mínimas terapéuticas del fármaco no se ven alcanzadas o mantenidas a pesar del ajuste de las dosis del tacrolimus debido a la variabilidad farmacocinética del mismo. Recientes prácticas clínicas recomiendan el uso del coeficiente de variación, el cual es obtenido tras la división de la desviación estándar de una serie de concentraciones previas a la dosis entre el promedio de dichas mediciones de tacrolimus, como marcador de adherencia al tratamiento y pronóstico de la función del órgano trasplantado atribuible al rechazo celular inducido por células T; contrarrestando de esta manera las dificultades en el monitoreo terapéutico establecidas por la variabilidad inter e intraindividual farmacocinética del fármaco. Con el uso del coeficiente de variación, se ha reportado que valores de desviación estándar altos están correlacionados con una mayor probabilidad de desarrollo de rechazo celular agudo, nefrotoxicidad y pérdida completa de órgano trasplantado [79].

Farmacocinética en terapias combinadas

Las terapias inmunosupresoras muchas veces incluyen al tacrolimus en combinación con corticoesteroides y micofenolato o sirolimus, los cuales afectan la farmacocinética del fármaco en diferentes niveles.

Los corticoesteroides han demostrado ser inductores de la enzima CYP3A4, por lo que el retiro de estos ha mostrado incrementar en un 25% la exposición del tacrolimus a las células blanco y, por ende, la concentración de fármaco en sangre. Con respecto al micofenolato, cuando este es administrado en conjunto con tacrolimus, su forma farmacológica activa (ácido micofenólico) muestra un aumento en el área bajo la curva en un 20 a 30% para el tercer mes de tratamiento, sugiriendo una reducción en la dosis administrada de micofenolato con el paso del tiempo. El sirolimus ha mostrado reducir el área bajo la curva del tacrolimus desde la primera dosis, sin embargo, los niveles de tacrolimus pueden ser recuperados a pesar de mostrar una tendencia general a

reducción conforme se aumenta la dosis de sirolimus. Cabe resaltar que tacrolimus no cuenta con un efecto sobre la farmacocinética del sirolimus [80].

Efecto del ritmo circadiano

Estudios recientes han demostrado que los inmunosupresores, en especial tacrolimus, tienen características farmacocinéticas que pueden ser influenciadas notablemente por el ritmo circadiano, siendo considerado como una de las causas principales de la variabilidad inter e intraindividual farmacocinética reportada para el fármaco [81].

Los cambios generados en el pH gástrico, tiempo de vaciamiento gástrico, el tiempo de tránsito gastrointestinal, actividad de la enzima CYP3A4 en el hígado y la función renal debido al ritmo circadiano llega a modificar los diferentes procesos de la farmacocinética del tacrolimus. Estudios realizados en los últimos años se han enfocado en el estudio de la concentración de tacrolimus en sangre tras la toma del fármaco dos veces al día; comprando el área bajo la curva con doce horas de diferencia. Si bien dichos estudios han mostrado resultados contradictorios entre sí, un estudio del año 2021 ha mostrado que la concentración máxima del fármaco y el área máxima la curva estimada desde las 12 horas hasta las 24 horas obtenida tras la toma nocturna del tacrolimus resultan menores que las estimadas tras la toma diurna del fármaco. Asimismo, la exposición total a tacrolimus fue sobreestimada cuando se calculó esta mediante la duplicación del área bajo la curva obtenida en la mañana [81].

Todos estos resultados hacen indicar que podría haber una nueva causa que explica la variabilidad inter e intraindividual y, por tanto, la profundización en el estudio de esta ayudaría en la optimización de la terapia inmunosupresora recibida post trasplantes.

2.3.3. RELEVANCIA DE UTILIZACION

2.3.3.1. INCIDENCIA DE UTILIZACION

Los inhibidores de la calcineurina han sido considerados como el pilar de la terapia inmunosupresora post trasplante debido a los buenos resultados logrados en el tiempo de supervivencia y la recuperación funcional significativa del paciente. La efectividad del tacrolimus lo ha posicionado como el inmunosupresor más utilizado en los diferentes regímenes terapéuticos post trasplante de órgano sólido en la última década.

Un estudio realizado en India en el año 2022 evaluó el patrón de utilización del tacrolimus y la aceptación de este dentro de los diferentes esquemas terapéuticos tras la realización de trasplantes de órganos sólidos. Se demostró que tacrolimus es utilizado en todos los regímenes inmunosupresores, contando con altos porcentajes de utilización y de aceptación en el país. Se estableció que después de trasplantes renales la terapia inmunosupresora de inducción más utilizada (42.3% de los casos) incluye globulina antitimocítica, micofenolato, tacrolimus y corticoesteroides, mientras que la terapia inmunosupresora de inducción después de un trasplante hepático incluye tacrolimus en combinación con micofenolato y corticoesteroides, siendo utilizada en el 67.5% de los casos. Asimismo, la terapia previamente mencionada es empleada como régimen inmunosupresor de mantenimiento en pacientes post trasplante renal y hepático en un 78 a 91% de casos [82].

Por otro lado, en Europa se realizó un estudio multinacional enfocado en el uso de los diferentes fármacos empleados en los esquemas inmunosupresores, incluido tacrolimus. Este estudio determinó que en todos los países analizados (Montenegro, Finlandia y Croacia) se puede evidenciar un aumento en la dosis diaria definida en la última década en un 200% a 700%, dependiendo del país; mientras que el costo por dosis diaria definida se ve en disminución en hasta un 300%. Se plantea que el incremento del expendio y el consumo de tacrolimus no solo se debe al aumento de casos de enfermedades que llevan a la necesidad de la realización de un trasplante, sino que la aparición de nuevas versiones genéricas del inmunosupresor que cumple con los diferentes parámetros de bioequivalencia ha logrado una disminución en los costos del fármaco a partir del año 2015, generando una mayor accesibilidad al fármaco [83].

Situación muy similar a la descrita previamente fue reportada en un estudio de utilización de fármacos realizada en Serbia, donde se reportó que el uso de tacrolimus incrementó notablemente del año 2013 al 2015, mostrando dosis diarias definidas por 1000 habitantes por día de 0.051 y 0.069, respectivamente. Sin embargo, el comportamiento de los costos de la terapia inmunosupresora que incluía al tacrolimus fueron en aumento, logrando un incremento del 22.92%. Los autores refieren que dicho incremento es debido a la falta de importación y producción de versiones genéricas del

tacrolimus y la falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor. A pesar de esto, el consumo del tacrolimus en el país sigue en aumento, logrando alcanzar al 30% la dosis diaria definida de la población australiana (0.248 DDD/1,000 habitantes), ya que mucho del personal de salud y usuarios de este siguen considerando al tacrolimus como un fármaco que preserva la vida [84].

En el caso del Perú, la utilización del tacrolimus ha sido estudiada en el servicio del trasplante renal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliti Martins, mostrando una dosis diaria definida anual por 100 camas de 76.83 y un costo total anual de s/.16 814. Se ha informado que desde el año de ingreso (2006) del fármaco al hospital, el consumo del tacrolimus ha ido en aumento, llegando a superarse en un 300%. Este incremento se debe a una mayor prescripción del inmunosupresor debido a buenos resultados en estudios de eficacia y seguridad [85].

La utilización del tacrolimus en los diferentes regímenes inmunosupresores utilizados en el trasplante de órganos sólidos viene en incremento desde la última década. A pesar del elevado costo que supone incorporarlo a una terapia inmunosupresora, este sigue siendo el medicamento de elección gracias a los beneficios que provee en eficacia y seguridad con respecto a otros inmunosupresores.

2.3.3.2. VENTAJAS CON RESPECTO A OTROS INMUNOSUPRESORES

El empleo de inhibidores de la calcineurina en la terapia inmunosupresora tras la realización de trasplantes de órganos sólidos ha sido inminente desde el descubrimiento de estos. Si bien en los últimos años se ha levantado cierta controversia sobre el mantenimiento de estos fármacos en los regímenes clínicos debido a la toxicidad reportada, muchos estudios han demostrado que la efectividad de estos, en especial del tacrolimus, sigue siendo mayor a los de otros inmunosupresores del mercado. Por otro lado, el establecimiento de nuevas combinaciones de los inhibidores de la calcineurina con fármacos como los inhibidores de mTOR y agentes biológicos han mostrado un buen control sobre los efectos adversos asociados al uso de estos.

La incorporación del tacrolimus a la terapia clínica fue altamente exitosa. El primer uso del inmunosupresor se dio en catorce pacientes post-trasplante hepático, donde diez de ellos ya contaban con rechazo celular agudo a pesar de contar con tratamiento inmunosupresor de ciclosporina y corticoesteroides. La terapia con tacrolimus logró revertir el rechazo celular agudo en 7 de los 10 casos y permitió una buena aceptación del órgano trasplantado en el resto de los casos. Estos resultados permitieron el inicio de la prescripción de tacrolimus no solo en trasplantes hepáticos, sino en trasplantes de corazón, pulmón y riñón. En cada uno de estos tacrolimus ha mostrado una mayor supervivencia de un año del injerto que la ciclosporina y otros inmunosupresores, llegando a contar con una tasa de supervivencia del 86.2% y una tasa de rechazo celular agudo del 1%. Asimismo, tacrolimus no genera la aparición de hirsutismo, hiperplasia gingival y cambios faciales toscos, como la ciclosporina, y cuenta con menor grado de neurotoxicidad, nefrotoxicidad y diabetogenicidad, por lo que es considerado menos tóxico [86].

Un metaanálisis realizado en el año 2016 comparó el efecto inmunosupresor de ciclosporina y tacrolimus en pacientes post-trasplante hepático. La terapia inmunosupresora con ciclosporina mostró un riesgo de mortalidad 1.26 veces mayor al de tacrolimus, así como una tasa de pérdida de injerto 1.20 veces mayor a la del tacrolimus. Por otro lado, en términos de efectos adversos, tacrolimus mostró una menor incidencia en la aparición de hipertensión tras un año de terapia inmunosupresora en comparación con la ciclosporina, sin embargo, tacrolimus obtuvo un riesgo de aparición de diabetes post trasplante hepático 0.60 veces mayor al de la ciclosporina. El estudio concluye que la terapia inmunosupresora con tacrolimus es mucho más efectiva y ligeramente más segura que la terapia con ciclosporina, por lo que sugiere el uso del tacrolimus como pilar en la terapia para pacientes post-trasplante hepático [87].

Un estudio realizado en el año 2023 destinado al análisis de ciclosporina y tacrolimus demostró que tacrolimus alcanza los mismos efectos clínicos que la ciclosporina a dosis 20 a 50 veces menores. También se reportó que la terapia con tacrolimus cuenta con una reducción significativa en la incidencia de rechazo agudo y una mayor tasa de

supervivencia del paciente, logrando porcentajes de 88% y 84% a los tres y cinco años de tratamiento, en comparación con la ciclosporina. Tacrolimus ha demostrado ser sumamente útil en la terapia de rescate de rechazo. Incluso en pacientes en tratamiento con ciclosporina, tacrolimus ha logrado resarcir el rechazo hacia el órgano trasplantado en el 52% de los casos. Asimismo, estudios han demostrado que tacrolimus cuenta con propiedades neurotróficas y protectoras de los nervios, lo que permite una regeneración nerviosa, restauración de la barrera hematonerviosa y recuperación de la función motora mucho más rápida; cualidad de la que carece la ciclosporina [88].

En términos de seguridad, si bien ambos inhibidores de la calcineurina cuentan con nefrotoxicidad, algunos estudios han indicado que tacrolimus es menor nefrotóxico debido a su menor capacidad vasoconstrictora y efecto en el aumento de tasa de filtración glomerular; sin embargo, la European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group ha determinado que el efecto nefrotóxico de ambos fármacos es similar, llegando a necesitar diálisis en el 44% de los casos de pacientes en terapia con tacrolimus y en un 42.9% en el tratamiento con ciclosporina. Además, a pesar de que tacrolimus cuenta con mayores tasas de incidencia de neurotoxicidad y molestias gastrointestinales, la ciclosporina cuenta con muchas más incidencias de hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hirsutismo, gingivitis e hiperplasia de las encías [88].

La minimización de dichos efectos adversos es una de las preocupaciones principales de las terapias inmunosupresoras. Se postuló que la eliminación del tacrolimus y la ciclosporina de los regimens clínicos podría dar solución a la problemática, sin embargo, diferentes estudios que comparan la efectividad de los inhibidores de la calcineurina con inhibidores de mTOR, antimetabolitos, agentes biológicos, entre otros, han demostrado que, si bien estos inmunosupresores cuentan con una mayor seguridad, la efectividad es mucho menor a la reportada por tacrolimus, por lo que el beneficio es mucho menor al riesgo. Es por eso por lo que las terapias combinadas, sobre todo las que incluyen inhibidores de calcineurina (Tacrolimus) con inhibidores de la mTOR (Everolimus) y antimetabolitos (Micofenolato), han surgido como las mejores alternativas que logran un balance entre seguridad y beneficio [88].

Por otro lado, un estudio realizado en el año 2023 demostró que en pacientes con colangitis esclerosante primaria que han contado con un trasplante hepático, tacrolimus cuenta con una mayor supervivencia tanto del paciente como del órgano trasplantado, logrando porcentajes 10 veces mayores a los obtenidos en el tratamiento con ciclosporina; concluyendo que, a pesar de que la terapia inmunosupresora debe de ser individualizada, tacrolimus se muestra como un gran candidato inmunosupresor en términos de efectividad y seguridad en pacientes que cuentan con alguna enfermedad hepática preexistente [89].

Lo previamente expuesto permite concluir que tacrolimus presenta mayor supervivencia del paciente y una menor incidencia de rechazo agudo en comparación con los diferentes inmunosupresores. Las terapias combinadas con inhibidores de la mTOR han demostrado reducir significativamente la toxicidad asociada con el uso de tacrolimus y, por tanto, lograr un gran balance entre seguridad y beneficio en la terapia inmunosupresora post-trasplante para pacientes. Si bien hay muchos avances que realizar para lograr la optimización de la terapia inmunosupresora, hasta la fecha tacrolimus se muestra como la opción más efectiva.

2.4. MONITORIZACIÓN TERAPEUTICA DE FÁRMACOS

2.4.1. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL

La monitorización terapéutica de fármacos se ha convertido en una de las herramientas más útiles de la práctica médica y farmacéutica ya que, mediante datos farmacogenéticos, clínicos y demográficos, permite individualizar la dosificación de fármacos a través de la determinación de las concentraciones sanguíneas de los mismos. La monitorización terapéutica de fármacos con alta variabilidad inter e intraindividual se realiza mediante los análisis farmacocinéticos poblacionales, en los cuales la estadística bayesiana determina indicadores clínicos capaces de predecir el comportamiento farmacocinético del fármaco.

El monitoreo terapéutico del tacrolimus permite el mantenimiento de la efectividad de este y la reducción de la probabilidad de desarrollo de efectos adversos debido a la sobreexposición al fármaco. Dado que, actualmente, muchos de los órganos

trasplantados son perdidos por el desarrollo de rechazo celular agudo, la medición de la concentración de tacrolimus en sangre predosis (C_0) se convirtió en la técnica de monitoreo terapéutico más utilizada por el personal de salud en pacientes trasplantados. Sin embargo, en los últimos años muchos de los expertos clínicos han cuestionado la fiabilidad de este método para el monitoreo terapéutico del fármaco, pues en muchas situaciones se observó que, a pesar de contar con concentraciones sanguíneas aceptables de tacrolimus, el desarrollo de rechazo celular agudo o efectos adversos relacionados a su exposición fue inminente [90].

Mucha de esta controversia se da debido a la variación de concentración sanguínea del tacrolimus en diferentes pacientes que reciben la misma dosis. A pesar de que se estableció que el tiempo post trasplante, la co-medicación con otros inmunosupresores y el presunto riesgo de rechazo afecta la concentración sanguínea del fármaco, muchos especialistas manifiestan que los rangos terapéuticos establecidos para la concentración sanguínea adecuada para tacrolimus no han sido determinados mediante técnicas estadísticas, sino por observaciones empíricas realizadas en poblaciones muy limitadas que no explican la variabilidad reportada entre pacientes [90].

Una de las soluciones para esta gran controversia es el empleo del análisis farmacocinético poblacional, el cual estudia las diferentes causas y correlaciones de la variabilidad de respuesta de exposición al fármaco [91]. Básicamente, el análisis farmacocinético poblacional estima diferentes parámetros farmacocinéticos y la variabilidad de estos en base a datos de concentración sanguínea del fármaco [92].

La precisión del análisis farmacocinético poblacional depende del diseño del modelo, el cual muchas veces requiere de grandes cantidades de data. En ciertos casos, cuando la data a disposición no es suficiente para elaborar un modelo, es necesario la incorporación de data previamente obtenida en otros modelos con el fin de mejorar la estimación de los parámetros del modelo. El empleo de softwares reduce la probabilidad de errores en el diseño de modelos farmacocinéticos, en especial en la elección del modelo de referencia que permitirá la incorporación de data preexistente mediante diversas herramientas incluidas en el propio software con el fin de obtener un modelo estadístico final de mayor precisión y robustez [92].

Dado que este análisis permite un mejor entendimiento de la variabilidad farmacocinética reportada en tacrolimus, en los últimos años, la realización y la publicación de diferentes modelos en las diversas poblaciones ha tomado mucha más fuerza ya que ha facilitado tremendamente la individualización de la dosis del tacrolimus, reportándose menores incidencias de rechazos celulares agudos y efectos adversos debido a la sobreexposición al fármaco.

2.4.2. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE TACROLIMUS EN TRASPLANTES DE ÓRGANOS SÓLIDOS

La alta variabilidad inter e intraindividual farmacocinética del tacrolimus lo hace el perfecto candidato para el monitoreo terapéutico de fármacos. El análisis farmacocinético poblacional establece un mejor entendimiento de la variabilidad farmacocinética del tacrolimus mediante la determinación de diferentes parámetros clínicos que permiten la predicción del comportamiento farmacocinético del mismo.

Dado que la variabilidad farmacocinética del tacrolimus es altamente evidenciable durante el periodo inicial post trasplante de órganos sólidos, en los últimos años la realización de análisis farmacocinéticos poblacionales de tacrolimus con el fin de lograr la optimización de la dosificación de este tras un trasplante de órgano ha venido tomando fuerza.

Para el año 2014, un estudio realizado en Bélgica en pacientes pediátricos que contaban con un trasplante de hígado y la administración oral de tacrolimus dos veces al día durante los 15 primeros días post trasplante, determinó que el modelo farmacocinético que mejor describía la farmacocinética del tacrolimus es el de un compartimento con una eliminación de primer orden variable en el tiempo. Asimismo, reportó que el volumen de distribución aparente es de 283 L, mientras que el clearance fue de 10 L/h. Variables como el peso del paciente, tiempo después del trasplante y hematocrito mostraron influenciar la farmacocinética de pacientes pediátricos, en especial los procesos de aclaramiento y distribución [93].

En el año 2017 se realizó un análisis farmacocinético poblacional del tacrolimus en pacientes chinos que recibieron un trasplante de corazón. Los resultados mostraron que

la farmacocinética del fármaco se adecua a un modelo de un solo comportamiento con absorción de primer orden, obteniéndose valores de 14.23 L/h para el clearance y de 760.80 L para el volumen de distribución aparente. Por otro lado, reportaron que la coadministración de Whuzi, una medicación local realizada en base a *Schisandra chinensis*, influye en el clearance del fármaco [91].

En el mismo país se realizó un estudio similar, en el cual se tuvo como población objetivo a aquellos pacientes que tienen más de 16 años y presentan síndrome nefrótico. El software utilizado para el análisis farmacocinético poblacional arrojó que el clearance de tacrolimus fue de 13.4 L/h contando con una Inter variabilidad el 22.4%. La expresión del gen CYP3A5 y la coadministración de medicamentos locales explicarían la variabilidad de este proceso farmacocinético. Por otro lado, los resultados del estudio demuestran que aquellos pacientes que no expresaban el gen CYP3A5 o se coadministraban capsulas de Whuzi recibían una dosis 50% o 33.3% menor de tacrolimus para alcanzar la concentración sanguínea del fármaco deseada [94].

En el año 2020 en Australia se publicó una revisión sistemática que evaluaba cerca de 69 estudios de análisis farmacocinéticos poblacionales de tacrolimus realizados en adultos que contaban con trasplante de órganos sólidos con el fin de determinar aquellos parámetros clínicos que influenciaran la farmacocinética del tacrolimus. El estudio determinó que la variabilidad farmacocinética del tacrolimus está asociada al gen CYP3A5, días post trasplante y hematocrito en 41%, 30% y 29% de los estudios, respectivamente. Asimismo, reportó que cerca del 55% de los estudios se realizan en pacientes que cuentan con trasplante renal y 30% en pacientes que cuentan trasplante de hígado. Por otro lado, los autores manifiestan que el 91% de los estudios investigan solo la formulación inmediata del tacrolimus y solo el 17% de ellos evalúan las interacciones fármaco-fármaco [95].

Si bien aún hay áreas por profundizar en el análisis farmacocinético poblacional del tacrolimus este ha demostrado en varias oportunidades que es la mejor herramienta para la optimización de la dosificación del tacrolimus, lo que ha permitido no solo menor incidencia de rechazo agudo celular en pacientes y aparición de efectos adversos relacionados a una sobreexposición al fármaco, sino a la identificación de parámetros

clínicos que permiten la predicción de la farmacocinética del tacrolimus en diversos individuos, dando un paso más hacia la individualización de la terapia inmunosupresora.

3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

En el Perú, la cirrosis y las enfermedades hepáticas crónicas, desde el año 2013, se encuentran dentro de las cinco primeras causas de defunción de la población [96]. Para este tipo de enfermedades hepáticas terminales, ya sean de carácter crónico o de carácter agudo, el tratamiento más adecuado vendría a ser el trasplante de hígado.

En nuestro país, en el año 2017 hubo 52 donantes de hígado, lo cual podría ser traducido en una tasa de 1,61 donantes por cada millón de habitantes [96]. Para el año 2020, Perú contaba con una tasa de 4 donantes por cada millón de habitantes [97]. En comparación con el resto de Latinoamérica, la cual para el año 2013 contaba con una tasa de 17,61 donantes por millón de habitantes, la tasa de Perú es sumamente baja [96]. De hecho, para el año 2020, a pesar de que la tasa de donación en el Perú tuvo un alce, esta se encontraba en el último puesto de Sudamérica en lo que respecta a donaciones, muy por debajo de países como Brasil, Chile y Argentina [97]. Sin embargo, a pesar de tener tan pocas donaciones hepáticas en nuestro país, cerca del 13% de ellas culminan en el desarrollo de carcinoma hepatocelular lo cual se podría deber a una mala utilización y monitoreo de inmunosupresores [96].

Como ya se ha mencionado previamente, el monitoreo de inmunosupresores, sobre todo el del tacrolimus, el cual es el fármaco inmunosupresor de primera línea utilizado en el Perú tras un trasplante hepático, es fundamental en la práctica clínica. La importancia de esta monitorización se basa en que un hígado recién trasplantado tiene una actividad hepática muy baja, pero, conforme va pasando el tiempo, la actividad hepática se va recuperando, por lo cual, sabiendo que tacrolimus es metabolizado por el hígado, al inicio del trasplante se comenzarán con dosis bajas del fármaco, pero conforme aumenten los días post-trasplante la dosis de tacrolimus irá subiendo, y sabiendo que la dosis mínima efectiva y la dosis mínima tóxica del fármaco (índice terapéutico) se encuentran muy cercanas, una baja exposición a la droga puede llevar al

rechazo del órgano y una sobreexposición a la droga puede llevar al desarrollo de una nefrotoxicidad [6].

Por tanto, la monitorización de tacrolimus debe de ser llevada a cabo mediante el análisis farmacocinético poblacional. Sin embargo, en el Perú, lamentablemente no existen estudios de farmacocinética y mucho menos de tipo poblacional sobre tacrolimus que permitan la correcta monitorización del fármaco debido a la falta de data de indicadores clínicos (variables) que permitan predecir el comportamiento farmacocinético del inmunosupresor. Es por eso por lo que el presente estudio busca dar una primera aproximación en este tema con el fin de brindar un aporte a la atención farmacéutica en pacientes trasplantados del país.

Si bien en diversos países se ha tratado de extrapolar modelos farmacocinéticos poblacionales de países como Estados Unidos, España y China, los resultados obtenidos, en cuanto a la monitorización del fármaco, no han sido del todo exitosos pues el modelo poblacional aplicado no fue lo más parecido a los pacientes evaluados en lo que se refiere a peso, raza, edad, talla, etc.

Teniendo en cuenta lo previamente descrito, se considera importante determinar qué posibles variables se relacionan con las concentraciones séricas de tacrolimus en pacientes post-trasplante hepático para un futuro modelo farmacocinético poblacional del fármaco ya que esto permitiría individualizar el régimen de dosificación de una manera adecuada y mejoraría el éxito terapéutico del trasplante hepático.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las variables que influyen en la farmacocinética de tacrolimus en pacientes post-trasplante hepático del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2010-2022?

5. OBJETIVOS

5.1. GENERAL

Determinar las variables que influyen en la farmacocinética de tacrolimus en pacientes post-trasplante hepático del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2010-2022.

5.2. ESPECÍFICOS

- Determinar la relación entre los niveles séricos de tacrolimus y hemograma en pacientes post-trasplante hepático.
- Determinar la relación entre los niveles séricos de tacrolimus y perfil bioquímico en pacientes post-trasplante hepático.
- Determinar la relación entre los niveles séricos de tacrolimus y perfil hepático en pacientes post-trasplante hepático.
- Determinar la relación entre los niveles séricos de tacrolimus y sexo, edad y tiempo de trasplante
- Determinar la frecuencia de infra dosificación y supra dosificación en pacientes post-trasplante hepático.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de tipo retrospectivo, observacional y analítico.

6.2. POBLACIÓN

A. Criterios de inclusión y exclusión

Todas aquellas historias clínicas de los pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (Lima, Perú) que cumplan con los criterios de inclusión mencionados a continuación:

Criterios de Inclusión:

1. Edad mayor o igual a 18 años
2. Procedimiento de trasplante hepático realizado entre los años 2010 y 2022 en el hospital.

3. Tratamiento inmunosupresor con tacrolimus tras la realización de un trasplante hepático entre los años 2010 y 2022.
4. Al menos un resultado de perfil hepático (Proteínas totales, albúmina, TGO, TGP, Bilirrubina total, Bilirrubina directa, Bilirrubina indirecta, Fosfatasa alcalina y globulina), perfil bioquímico (Creatinina, Urea y Glucosa) y hemograma (hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos y linfocitos absolutos) dentro del primer mes de realización del trasplante.

Criterios de Exclusión

1. Número de dosajes de tacrolimus menor a dos dentro del primer mes de realización del trasplante.

B. Cálculo Muestral

El cálculo del tamaño muestra fue realizado mediante la fórmula general para el cálculo de muestra para poblaciones finitas ya que era conocida la cantidad de pacientes que se realizaron trasplante de hígado en el Hospital Rebagliati Martins en el periodo de 2010 al 2022. La fórmula utilizada fue la siguiente:

$$n = \frac{N \times Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_{\alpha}^2 \times p \times q}$$

Donde:

N = Total de la población (43)

Z α = parámetro estadístico que depende del nivel de confianza (1.96, tomado como nivel de confianza 95%)

p = probabilidad que ocurra en el evento estudiado (0.05)

q = probabilidad que no ocurra el evento estudiado (0.95)

d = error de estimación máximo aceptado (5%=0.05)

Reemplazando los valores en dicha formula, se obtiene que eran necesarias un total de 27. 2 historias (aprox. 27) para cumplir con los objetivos planteados en el presente estudio.

6.3. PLAN DE ANÁLISIS

A. Determinación de variables

El plan de análisis tuvo en cuenta las siguientes variables:

**Variables dependientes*

- Concentración plasmática de tacrolimus

**Variables independientes*

- Perfil hepático
 - Proteínas totales
 - Albúmina
 - TGO
 - TGP
 - Bilirrubina total
 - Bilirrubina directa
 - Bilirrubina indirecta
 - Fosfatasa alcalina
 - Globulina
- Perfil bioquímico
 - Creatinina en suero
 - Urea en suero
 - Glucosa
- Hemograma
 - Hemoglobina
 - Hematocrito
 - Plaquetas
 - Leucocitos

- Linfocitos absolutos
- Sexo
- Edad
- Tiempo de trasplante

*La operacionalización de dichas variables se encuentra en el **Anexo 1** el apartado de “Anexos”.

B. Análisis univariado y evaluación de la normalidad

La normalidad de las variables fue determinada con el uso del programa R mediante la comparación de los valores de media, mediana y moda, la realización de la prueba Shapiro-Wilk y la interpretación del histograma, gráfico de densidad y gráfico cuantil-cuantil obtenidos para cada una de ellas. De las veintiún variables analizadas, se descartó la normalidad para todas ellas. Los valores de media, mediana y moda obtenidos para cada una de las variables, la interpretación de los gráficos y los resultados de la prueba Shapiro-Wilk se encuentran en el **Anexo 2**.

C. Determinación de relación entre variables independientes y dependiente

La relación entre variable dependiente e independientes se determinó a través de un modelo estadístico de regresión logística diseñado en el programa informático R versión 4.3.1. con paquetes de este como “stats”, “graphics”, “grDevices utils”, “datasets methods”, “carte_6.0-94”, “PerformanceAnalytics_2.0.4”, “dplyr_1.1.2”, entre otros.

Para esto fue necesario la codificación de un algoritmo que permitiera seleccionar la data para cada variable y, al mismo tiempo, eliminara de su selección aquellos casilleros que se encontraban sin algún dato; de tal manera que se muestre un grupo de datos homogéneos y completos. Asimismo, se corrió una función de correlación entre variables independientes para así poder retirar aquellas variables independientes que se encuentran relacionadas entre sí, teniendo un valor de coeficiente de correlación 0.4 como punto de corte. De esta manera se asegura independencia entre variables, lo cual es necesario para la aplicación e interpretabilidad del método de Pearson y el diseño del

modelo de regresión logística. Las variables independientes retiradas fueron la bilirrubina total, fosfatasa alcalina, proteínas totales, TGP, hemoglobina, albumina, glucosa, globulina, bilirrubina indirecta y creatinina. Dichos resultados son mostrados en el **Anexo 3**.

El diseño del modelo estadístico de regresión logística permite profundizar en la correlación entre las variables independientes y dependiente por lo que da un mejor entendimiento de la relación multivariante entre las variables independientes con la dependiente. La implementación de dicho modelo inició con la selección de todas las variables independientes significativas a las cuales se les aplicó T-test, obteniéndose los valores-t mostrados en el **Anexo 4**. Teniendo en cuenta dichos valores-t obtenidos se mejora el modelo estadístico mediante la implementación del algoritmo de selección de variables "Stepwise AIC", el cual consiste en empezar por el modelo más simple, es decir un modelo que toma en cuenta una sola variable, y luego va agregando variables una por una al modelo hasta que ya no se dé una mejora significativa a este y, luego, repite el proceso en reversa, solo que, en esa oportunidad, retira variables de una a una hasta que el retiro de alguna de ellas genere una pérdida significativa en el ajuste del modelo, dando como resultado valores-t más significativos tal y como se muestra en el **Anexo 5**. Con este mejor modelo se vuelven a revisar los supuestos y se deciden eliminar aquellos registros que rompen con dichos supuestos, para así realizar nuevamente la revisión y obtener el modelo estadístico de regresión logística final, obteniéndose los valores-t mostrados en el **Anexo 6**.

D. Determinación de potencia estadística

La potencia de los resultados obtenidos para cada una de las variables independientes que mostró relación con la variable dependiente tras la aplicación del modelo estadístico de regresión logística fue determinada en el programa R versión 4.3.1. mediante la librería "pwrss" y la función "power.t.test". Los valores de potencia obtenidos se muestran en el **Anexo 7**.

6.4. PROCEDIMIENTOS

1. Se presentó el proyecto al comité de ética del Hospital Edgardo Rebagliati Martins para obtener la aprobación de este y los permisos necesarios para su realización.
2. Se ingresó al sistema electrónico del hospital (ESSI), así como al archivo del noscomio, y se seleccionó las historias clínicas de los pacientes sometidos a trasplante hepático en el periodo de tiempo 2010-2022, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión planteados.
3. Desde dichas historias, se tomaron los valores de concentración plasmática de tacrolimus, perfil hepático, perfil bioquímico y hemograma obtenidos en diferentes momentos dentro del primer mes de realizado el trasplante para cada uno de los pacientes considerados en el estudio, de acuerdo con las diferentes solicitudes analíticas realizadas por el médico tratante en su momento.
4. Se colocaron los datos recolectados en una hoja de cálculo de Excel para su posterior procesamiento de acuerdo con el plan de análisis.

Cabe resaltar que los valores de resultados de análisis de laboratorio y concentración plasmática de tacrolimus se tomaron tal cual se mostraban en dichas historias clínicas. No se realizó ningún cálculo adicional para la determinación de los mismos en el presente estudio.

Asimismo, es importante destacar que dentro del perfil hepático se considerarán los valores de proteínas totales, albumina, transaminasa glutámica oxalacética (TGO), transaminasa glutámico-pirúvica (TGP), bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, fosfatasa alcalina y globulina. En el caso del perfil bioquímico se consideraron los valores de creatinina en suero, urea en suero y glucosa. En el hemograma se consideraron los valores de hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos y linfocitos absolutos.

6.5. APROBACIONES ÉTICAS

El presente estudio requirió de la aprobación ética del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la UPCH para las investigaciones desarrolladas en humanos y el Comité de Ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, obteniéndose los

códigos de aprobación 209315 y 1793-GRPR-ESSALUD-2022, respectivamente. Dado que dentro de la información recolectada no se incluyeron datos relacionados a la identificación del paciente, el presente estudio no requirió del empleo de un consentimiento informado.

7. RESULTADOS

El presente estudio, tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, contó con una muestra poblacional de treinta ($n=30$) historias clínicas, lo cual supera el número de historias clínicas que eran necesarias de acuerdo con el cálculo muestral realizado para alcanzar los objetivos planteados. Se excluyeron trece pacientes, de los cuales diez recibieron tratamiento inmunosupresor con ciclosporina tras el trasplante de hígado, dos realizaron la intervención quirúrgica en otro centro de salud y uno contaba con edad menor a dieciocho años. La muestra poblacional final estuvo conformada por 15 mujeres y 15 hombres (**Figura 1**), y contó con un rango de edad que variaba entre los 18 a los 72 años, tal y como se puede apreciar en la **Tabla 1**.

Figura 1. *Flujograma de selección de población de estudio*

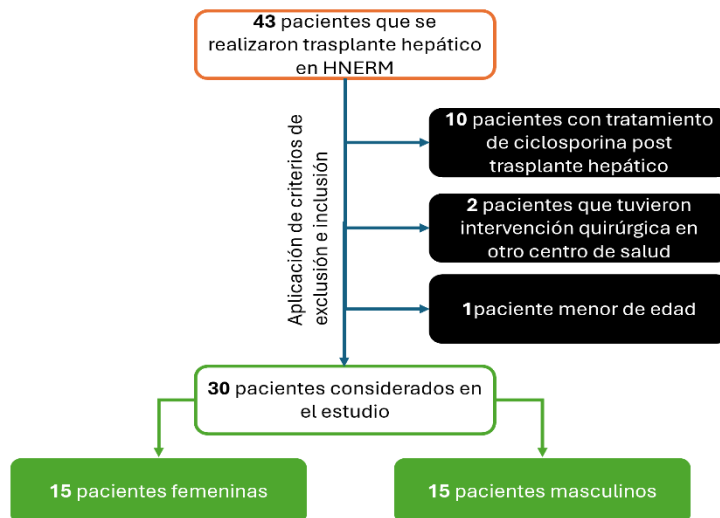


Tabla 1. Valores máximos, mínimos y promedio obtenidos para cada variable de estudio

Variable	Concentración plasmática de tacrolimus (ng/dl)	Tiempo de trasplante (años)	Edad (años)	Proteínas totales (g/dl)	Albúmina (g/dl)
Valor mínimo	1.7	1	18	3	2.12
Valor Máximo	16.8	12	72	8.2	5.1
Media	7.6	6.01	53.2	6.47	3.89

Variable	TGO/AST (U/L)	TGP/ALT (U/L)	Bilirrubina total (mg/dL)	Bilirrubina directa (mg/dL)	Bilirrubina indirecta (mg/dL)
Valor mínimo	12	11	0.38	0.11	0.1
Valor Máximo	828	699	8.89	6.75	2.6
Media	63.05	114.96	1.73	1.05	0.67

Variable	Fosfatasa alcalina (U/L)	Globulina (g/dL)	Creatinina (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Glucosa (mg/dL)
Valor mínimo	47	1.4	0.29	17	50
Valor Máximo	1533	3.73	1.77	145	373
Media	197.56	2.49	0.88	48.57	109

Variable	Hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)	Plaquetas (K/uL)	Leucocitos (K/uL)	Linfocitos (K/uL)
Valor mínimo	7.3	22.9	59	2.37	0.14
Valor Máximo	16.4	47.90	725	41.8	15.7
Media	12.36	36.10	175.5	6.5	1.45

Los datos obtenidos para la concentración plasmática de tacrolimus, perfil hepático, perfil bioquímico, hemogramas dentro del primer mes de realizado el trasplante y el

tiempo de trasplante calculado para cada uno de los pacientes se muestran en la **Tabla 2, 3, 4, 5 y 6**.

Tabla 2. Valores de concentración plasmática de tacrolimus recolectados para cada paciente

Info general	Tacrolimus		
N° de Paciente	*Concentración plasmática de tacrolimus (ng/dl)		
	S1	S2	S3
1	4.03	9.2	14.5
2	2	2.93	3.6
3	4.9	5.8	10.6
4	5.3	6.8	10
5	9	10.5	**ND
6	12.5	10.1	5.6
7	4.78	6.85	11.24
8	11.6	9.9	10.8
9	8.89	7.65	5.94
10	5.05	6.6	**ND
11	4.1	10.8	15.5
12	3.28	3.9	4.52
13	1.7	1.84	1.96
14	6.82	8.8	10
15	7.27	8.55	**ND
16	5.9	7.4	5.4
17	7.2	6.62	6.42
18	16.8	7.5	9.1
19	8.04	6	8.2
20	7.2	9.7	9.4
21	4.08	8.26	5.99
22	11.5	7.33	**ND
23	9.23	9.67	14.52
24	6.8	5.4	5.2
25	4.6	5.76	4.75
26	7.2	11.5	6.91
27	10.51	4.4	7.49
28	11.54	12.05	16.35
29	4.8	5.95	4.98
30	8.11	9.5	7.5

S1= Primera solicitud del médico tratante
S2= Segunda solicitud del médico tratante
S3= Tercera solicitud del médico tratante

ND=Valor no definido

*La concentración plasmática de tacrolimus fue medida en diferentes momentos a lo largo del primer mes de realizado el trasplante hepático.

** La frecuencia de monitoreo al paciente variaba de acuerdo con el médico tratante por lo que la medición de la concentración plasmática de tacrolimus no era igual para todos los pacientes.

Tabla 3. Datos de perfil hepático recolectados para cada paciente

Info general			Perfil Hepático (Pt 1)								
N° de Paciente	Proteínas totales (g/dl)		Albumina (g/dl)			TGO/AST (U/L)			TGP/ALT (U/L)		
	S1	S2	S1	S2	S3	S1	S2	S3	S1	S2	S3
1	6.3	*ND	3.7	3.6	*ND	17	12	*ND	67	31	*ND
2	5.17	5.2	2.49	3.08	3.03	23	30	39	38	55	84
3	5.25	*ND	3.02	4.1	*ND	45	18	*ND	154	30	*ND
4	4	4.3	3	2.6	2.7	39	33	37	47	49	61
5	5.6	*ND	4.1	3.5	*ND	43	92	*ND	83	162	*ND
6	6.4	7.1	3.7	4.1	4.4	58	46	31	60	50	53
7	5.38	5.5	4.11	3.76	3.97	115	274	828	253	549	699
8	6.4	7.1	4.13	2.9	3.35	21	174	463	34	361	581
9	7.1	*ND	4.39	4.4	*ND	17	22	*ND	11	20	*ND
10	6.54	6.7	4.2	4.1	4.25	45	64	40	142	140	76
11	4.51	4.1	3.81	2.73	2.12	82	15	14	463	76	31
12	7.4	7.5	5.1	4.4	4.45	34	34	28	30	35	25
13	5.57	5.2	3.22	3.47	3.24	33	30	43	48	60	93
14	5.54	5.9	3.65	3.53	3.7	49	46	34	221	295	96
15	4.8	*ND	2.2	2.9	*ND	33	38	*ND	78	87	*ND
16	8.12	7.6	4.36	4.7	4.67	29	50	47	51	101	93
17	6.6	6.8	3.6	3.5	4.1	50	34	50	77	47	79
18	7.42	7.6	4.3	4.04	4.43	76	43	42	162	78	56
19	6.4	6.9	4.7	4.22	3.73	202	29	159	439	78	185
20	7.3	6.9	4.93	4.92	4.43	24	21	26	22	32	42
21	6.11	6	4.32	4.18	*ND	18	14	15	42	17	12
22	7.2	*ND	3.5	4.54	*ND	20	44	*ND	26	48	*ND
23	6.85	6.2	4.32	4.44	4.21	52	32	46	64	43	128
24	*ND	8.1	4.17	*ND	3.94	39	*ND	35	33	*ND	35
25	7.4	7.7	4.48	4.4	4.59	21	20	26	14	14	32
26	6.36	6.7	4.4	3.94	4.52	178	40	33	325	74	48
27	5.74	4.6	4.3	3.78	2.92	33	99	34	53	528	158
28	6.6	5.9	3.9	3.9	3.6	26	27	39	34	40	125
29	7.2	7.7	4.54	4.58	4.62	25	21	29	16.5	18	17
30	6,08	6,6	3.98	3.8	4.2	48	58	35	136	144	68

S1= Primera solicitud del médico tratante
S2= Segunda solicitud del médico tratante
S3= Tercera solicitud del médico tratante

ND=Valor no definido

*La frecuencia de monitoreo al paciente variaba de acuerdo con el médico tratante por lo que la medición de las diferentes variables no era igual para todos los pacientes.

Info general		Perfil Hepático (Pt 2)											
N° de Paciente	Bilirrubina Total (mg/dL)			Bilirrubina Directa (mg/dL)			Bilirrubina Indirecta (mg/dL)		Fosfatasa alcalina (U/L)		Globulina (g/dL)		
	S1	S2	S3	S1	S2	S3	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S3
1	0.7	1.1	*ND	0.4	0.49	*ND	0.3	0.61	68	56	2.7	2.28	*ND
2	3	4.41	6.96	2.42	3.32	6.75	0.6	1.09	183	929	2.1	2.1	1.9
3	8.7	2.86	*ND	6.11	2.32	*ND	2.6	0.54	196	186	1.63	3.5	*ND
4	2.3	2.3	2.8	2.1	2.2	2.7	0.2	0.1	119	109	1.6	1.4	1.6
5	1.8	2.03	*ND	1.1	0.69	*ND	0.7	1.34	81	153	2.3	2.1	*ND
6	3.8	4.82	6.67	3.2	3.9	5.15	0.6	0.92	95	115	2.2	2.3	2.7
7	8.9	1.51	3.96	6.56	0.88	2.13	2.33	0.6	398	47	2.07	1.62	1.48
8	1.2	1.3	1.51	0.29	0.7	0.84	0.9	0.6	140	261	2.5	3.5	3.73
9	1	0.8	*ND	0.22	0.2	*ND	0.78	0.6	60	62	2.89	2.7	*ND
10	1.6	1.84	2.15	0.97	1,14	1.27	0.64	0.7	96	79	2.5	2.44	2.47
11	3.1	1.3	0.58	2.17	0.88	0.38	0.92	0.42	130	116	1.5	1.78	1.96
12	1.6	0.6	0.93	0.6	0.2	0.38	1	0.4	187	224	2.5	3	3.04
13	0.5	0.47	0.38	0.2	0.21	0.19	0.3	0.3	117	130	3.22	2.1	1.93
14	1.7	1.91	1.2	0.8	0.91	0.51	0.85	1	228	238	2.11	2.21	2.2
15	1.1	1.3	*ND	0.8	0.9	*ND	0.3	0.4	111	109	1.8	1.9	*ND
16	1	0.93	0.67	0.27	0.16	0.18	0.73	0.77	157	152	2.38	3.42	2.89
17	1.1	1	0.91	0.7	0.6	0.51	0.43	0.4	205	193	3.1	3.1	2.7
18	0.5	0.46	0.57	0.22	0.19	0.22	0.3	0.27	165	337	3.05	2.85	3.15
19	1.2	1.38	1.49	0.27	0.48	0.64	0.94	0.9	174	163	2.9	*ND	3.14
20	1.5	1.01	1.14	0.53	0.33	0.39	0.92	0.68	115	118	2.4	2.38	2.43
21	0.9	1.05	1.08	0.31	0.29	*ND	0.63	0.76	84	93	2.74	1.93	*ND
22	0.7	0.5	*ND	0.14	0.16	*ND	0.58	0.34	210	240	2.32	2.66	*ND
23	1,25	1.26	1	0.51	0.44	0.62	0.74	0.82	156	153	2.01	2.41	2.36
24	0.7	*ND	0,88	0.29	*ND	0,28	0.44	*ND	211	*ND	3.23	*ND	3.72
25	0.6	0.66	0.99	0.11	0.19	0.27	0.45	0.47	84	81	2.95	3	3.14
26	3.8	1.06	1.71	2.74	0.49	0.63	1.06	0.57	1533	261	3	2.42	2.19
27	0.7	1.06	0.64	0.2	0.5	0.32	0.46	0.56	124	232	2.5	1.96	1.71
28	0.8	1.3	0.84	0.3	0.44	0.43	0.45	0.86	119	178	3.4	2.7	2.3
29	0.6	0.69	0.75	0.14	0.23	0.31	0.44	0.46	82	80	2.9	3	3.1
30	2.5	2.33	1.68	1.76	0.72	0.8	0.74	1.61	91	128	2.4	2.3	2.4

S1= Primera solicitud del médico tratante

S2= Segunda solicitud del médico tratante

S3= Tercera solicitud del médico tratante

 ND=Valor no definido

*La frecuencia de monitoreo al paciente variaba de acuerdo con el médico tratante por lo que la medición de las diferentes variables no era igual para todos los pacientes.

Tabla 4. Datos recolectados de perfil bioquímico para cada paciente

Info general		Perfil Bioquímico							
N° de Paciente	Creatinina (mg/dL)			Urea (mg/dL)			Glucosa (mg/dL)		
	S1	S2	S3	S1	S2	S3	S1	S2	S3
1	1.49	1.22	*ND	90	81	*ND	50	68	*ND
2	1.23	1	1.15	70	51	62	120	81	82
3	0.46	0.61	*ND	35.16	39	*ND	188	118	*ND
4	0.84	0.78	0.74	29	29	29	91	131	116
5	1.6	1.09	*ND	68	47	*ND	72	97	*ND
6	1.25	1.11	0.94	55.6	50	44	95	98	97
7	0.52	0.93	0.73	38.7	63	52.9	176	142	219
8	0.9	1.15	1.07	56	55.64	39	173	373	159
9	1.04	1.06	0.96	51	58	*ND	123	105	*ND
10	1.66	1.77	1.53	122	145	129.6	143	139	100
11	0.77	0.51	0.48	50	26	32	134	137	115
12	0.59	0.62	0.84	27.2	28.4	30	96	98	101
13	0.44	0.55	0.5	31.18	46.33	41.75	132	114	187
14	0.71	0.55	1.01	48.3	41.6	43	112	98	75
15	0.29	0.31	*ND	21	17	*ND	84	113	*ND
16	0.64	0.72	0.65	24	34	28	118	116	123
17	0.9	0.9	0.89	59.52	85.33	81.12	101	99	104
18	0.64	0.59	0.85	51	21	34	86	78	81
19	0.73	*ND	0.99	42	*ND	64	79	*ND	88
20	0.89	0.86	0.87	32	28	34	82	83	73
21	1.3	1.35	1.47	81	81	92	101	81	80
22	1.33	0.64	*ND	58	34	*ND	107	84	*ND
23	1.18	1.25	0.92	75	58	56	94	78	135
24	1.06	*ND	1.06	39	*ND	41	93	*ND	106
25	0.95	0.81	1.36	43	36	75	93	111	103
26	0.48	0.72	0.84	25	34	34	79	66	77
27	0.63	0.51	0.46	50.3	59.9	32.1	77	179	77
28	0.71	0.7	0.72	35.28	37.87	36.81	67	71	108
29	0.96	0.83	1.28	43	38	68	94	118	107
30	1.14	1.05	1.08	67	43	42	99	98	87

S1= Primera solicitud del médico tratante

S2= Segunda solicitud del médico tratante

S3= Tercera solicitud del médico tratante

ND=Valor no definido

*La frecuencia de monitoreo al paciente variaba de acuerdo con el médico tratante por lo que la medición de las diferentes variables no era igual para todos los pacientes.

Tabla 5. Valores de hemograma recolectados para cada paciente

Info general		Hemograma													
N° de Paciente	Hemoglobina (mg/dL)			Hematocrito (%)			Plaquetas (K/uL)			Leucocitos (K/uL)			Linfocitos (K/uL)		
	S1	S2	S3	S1	S2	S3	S1	S2	S3	S1	S2	S3	S1	S2	S3
1	8.7	11.9	*ND	25.1	35.4	*ND	113	124	*ND	5.15	4.98	*ND	0.51	1.16	*ND
2	10.1	9.6	9.4	28.3	26.1	24.8	113	128	112	6.93	6.2	4.8	1.44	1.21	1.2
3	11	10.3	*ND	33.2	30.8	*ND	110	112	*ND	3.06	3.28	*ND	0.58	0.72	*ND
4	12.1	12.9	12.5	36.4	37.1	36.1	121	123	118	4.59	4.88	4.72	1.1	1.46	1.3
5	13.2	11.9	*ND	37.7	35.4	*ND	91	124	*ND	6.11	5.8	*ND	0.81	1.16	*ND
6	13.1	13.6	13.2	41.1	37.8	36.7	118	102	110	10.7	5.4	6.7	0.64	1.21	1.3
7	9.9	7.3	8.2	27.9	22.9	24.1	89	67	78	9.94	7.51	6.18	0.31	0.14	0.2
8	12.2	11.6	14	36.9	35.8	34.8	201	150	206	3.74	3.36	4.5	0.82	0.76	0.7
9	12.5	12.2	*ND	35.2	35.1	*ND	223	258	*ND	7.38	6.27	*ND	1.29	1.21	*ND
10	13.3	12.8	*ND	39.4	41.1	*ND	121	108	*ND	3.37	5.6	*ND	0.52	1.05	*ND
11	9.8	10.6	10.1	31.2	28.4	26.2	132	124	138	6.18	5.93	4.7	1.28	1.13	1
12	13	13.9	14.1	36.5	39	41.2	234	258	282	41.8	9.2	9.1	2.66	1.12	1.1
13	12.2	13.8	13.4	35.8	40.4	37.5	90	76	80	17	5.04	4.86	0.6	1.62	1.4
14	13.1	13.7	13.4	35.1	36.8	38.2	106	90	114	6.74	5.8	6.25	1.19	1.36	1.4
15	9.5	9.9	*ND	28.6	29.6	*ND	725	616	*ND	5.54	6.28	*ND	1.27	1.06	*ND
16	12.8	14.8	13	38	42.9	39.2	249	279	314	6.09	7.18	5.83	2.07	2.28	1.7
17	9.1	8.8	8.6	27.2	27	26.3	82	74	59	2.49	2.82	2.37	15.7	0.47	0.8
18	13.2	12.4	12.3	40.5	38.1	37.4	381	395	341	13.7	11.3	7.43	4.61	3.65	2.9
19	11.8	*ND	10.9	39.4	*ND	30.3	129	*ND	78	4.19	*ND	5.1	1.46	*ND	1.4
20	16.2	15.7	13.4	47.9	44.8	38.6	134	128	116	3.84	4.1	4.62	1.58	1.32	1.1
21	12.9	12.8	*ND	35.1	34.7	*ND	182	181	*ND	4.19	4.5	*ND	0.93	1.2	*ND
22	8.5	13.7	*ND	43.1	41.5	*ND	356	342	*ND	8.21	7.66	*ND	3.21	2.83	*ND
23	12.3	12	12.1	36	35	33.7	120	100	78	4.54	5.91	5.51	1.11	1.47	0.7
24	14.2	14.1	13.9	41.2	39.8	36.6	173	181	185	3.69	6.13	3.59	1.29	1.83	1.2
25	14.5	14.2	14	40.9	40	39.6	255	252	280	8.22	7.06	9.03	2.04	1.61	2.2
26	13.4	14.8	16.4	42.1	43.4	46.7	137	96	198	3.72	4.93	5.46	0.32	1.01	1.1
27	11.4	11.1	9.6	34.4	32.5	27.9	223	83	92	5.61	9.49	5.51	0.96	0.5	0.4
28	15.6	15.9	13.5	45.7	46.1	39.2	204	179	194	6.89	7.26	8.11	0.44	0.46	0.5
29	13.6	13.2	13.8	39.8	40	39.4	232	248	276	7.98	7.04	8.75	2.01	1.94	2.1
30	13.2	13.4	13.6	38.3	38.5	39.3	111	103	117	6.12	5.5	5.8	0.69	1.17	0.9

ND=Valor no definido

*La frecuencia de monitoreo al paciente variaba de acuerdo con el médico tratante por lo que la medición de las diferentes variables no era igual para todos los pacientes.

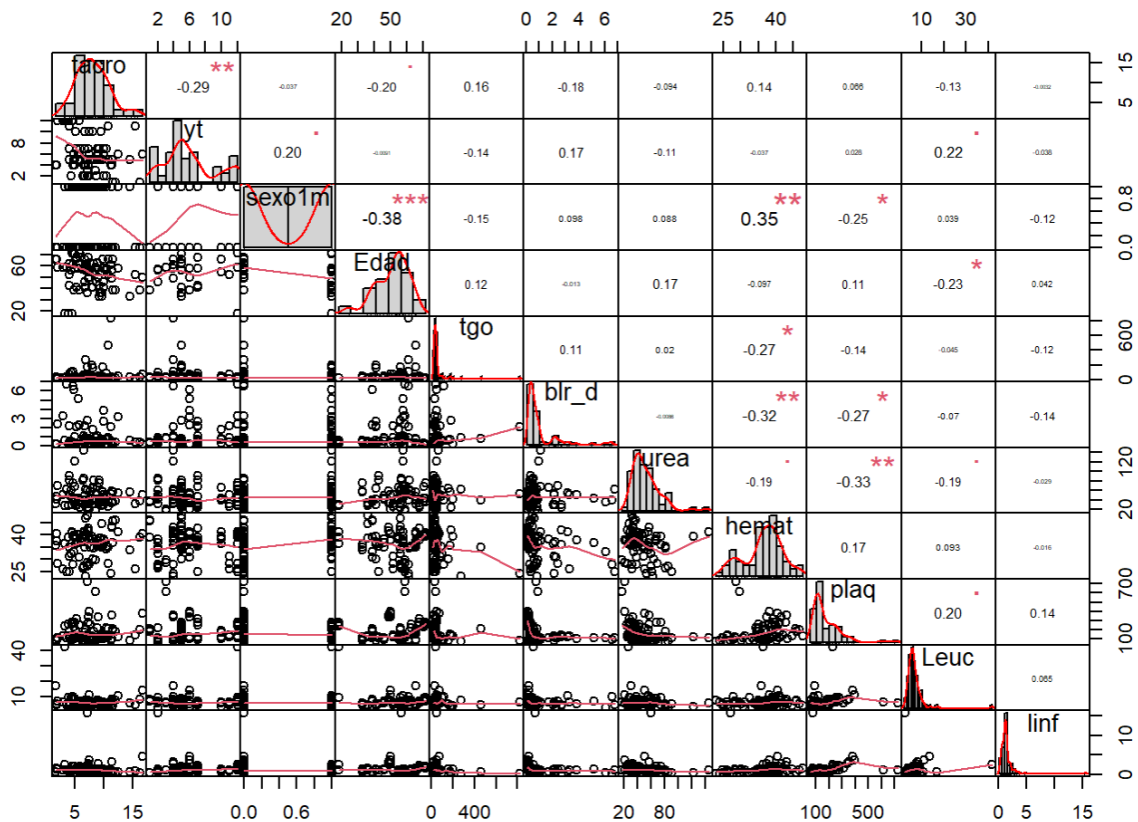
Tabla 6. *Tiempo de trasplante obtenido para cada paciente*

N° de Paciente	Fecha trasplante	Tiempo de trasplante (años)
12	14/03/2011	12
23	12/05/2018	5
20	17/01/2018	5
28	12/01/2022	1
3	15/07/2017	6
19	20/01/2018	5
4	5/04/2016	7
1	15/08/2016	7
14	8/10/2021	2
22	23/08/2019	4
18	14/09/2017	6
11	25/07/2012	11
30	24/05/2013	10
27	19/08/2021	2
26	29/08/2018	5
17	18/12/2021	2
6	30/08/2017	6
5	16/05/2016	7
10	7/05/2019	4
15	13/01/2020	3
2	21/06/2011	12
7	4/05/2019	4
21	1/12/2018	5
9	12/06/2018	5
8	13/02/2018	5
24	5/05/2013	10
13	11/01/2019	4
16	3/03/2016	7
29	11/06/2018	5
25	11/02/2011	12

Sobre los valores de concentración plasmática de tacrolimus obtenidos en los treinta pacientes, se obtuvo un valor mínimo de 1.7 ng/dL y un valor máximo de 16.8 ng/dL, tal y como se muestra en la **Tabla 1**. Seis de los treinta pacientes mostraron concentraciones superiores a 10 ng/dL, mientras que trece de los treinta pacientes contaban con concentraciones menores a 6 ng/dL . Solo once pacientes mostraron concentraciones plasmáticas de tacrolimus en el rango ideal de 6 a 10 ng/dL (**Tabla 2**).

En lo que respecta a la correlación entre variables independientes y dependiente, esta se determinó mediante el método de Pearson con las variables independientes más significativas, obteniéndose en el programa R el gráfico de correlaciones y distribuciones que se muestra en la **Figura 2**. Dicho gráfica muestra ciertos valores de correlación significativos entra la concentración plasmática de tacrolimus y variables como los años de trasplante y edad.

Figura 2. Gráfico de correlaciones y distribuciones entre variables independientes y variable dependiente mediante el método Pearson



El análisis de la data realizado por el modelo estadístico final mostró una relación significativa entre la concentración plasmática y cinco variables independientes. La primera variable con la que se encontró relación fue el tiempo de trasplante, presentando un valor de coeficiente de regresión estimado de -0.24, indicando una relación inversa con la variable dependiente, lo cual permite establecer que, por cada año pasado desde la fecha del trasplante, la concentración plasmática de tacrolimus disminuye en 0.24. El mismo tipo de relación se evidencia con las variables de edad del

paciente y recuento de leucocitos, obteniéndose coeficientes de -0.05 y -0.13, respectivamente. Esto indica que por cada año de aumento en la edad y por cada aumento de los valores de leucocitos en el hemograma del paciente, la concentración plasmática de tacrolimus disminuye en 0.05 y 0.13, respectivamente.

Las últimas dos variables independientes con las que se estableció una relación fueron la TGO y el hematocrito. Ambas variables establecen un tipo de relación directa con la variable dependiente. La TGO cuenta con un coeficiente de regresión de 0.006, mientras que el hematocrito presenta un valor de 0.126, permitiendo indicar que, por cada alza en la medición de la TGO, la concentración plasmática de tacrolimus aumenta en 0.006, mientras que, por cada aumento en el valor del hematocrito, la concentración plasmática del tacrolimus incrementará en 0.126. Todos estos resultados se encuentran plasmados en la **Tabla 7**. Asimismo, se determinó el intervalo de confianza al 95% de los resultados obtenidos para cada variable. Los valores calculados son mostrados en la **Tabla 8**, y tal como se muestra en ella, para cada una de las variables, los valores presentados no cruzan ni incluyen el valor de cero (0), por lo que los resultados obtenidos son estadísticamente significativos.

Tabla 7. Variables independientes que cuentan relación con la variable dependiente y sus respectivos valores de correlación

Coeficientes	Valor estimado	Error standard	Valor t	Pr (>/t/)
Tiempo de trasplante	-0.243533	0.094030	-2.590	0.0116 *
Edad	-0.052813	0.022480	-2.349	0.0216 *
TGO	0.006845	0.002719	2.517	0.0141 *
Hematocrito	0.126142	0.052082	2.422	0.0180 *
Leucocitos	-0.133971	0.063924	-2.096	0.0397 *
Códigos de significancia:				
0 "****" 0.001 "***" 0.01 "**" 0.05 "." 0.1 "'" 1				

Tabla 8. Valores de intervalo de confianza al 95% de los resultados obtenidos para cada variable

	2.5%	97.5%
Tiempo de trasplante	-0.431024066	-0.056041823
Edad	-0.097636041	-0.007989876
TGO	0.001422935	0.012267342
Hematocrito	0.022294418	0.229989778
Leucocitos	-0.261431639	-0.006510402

Sobre los valores de potencia obtenidos para las variables independientes que muestran relación con la concentración plasmática de tacrolimus, se evidencia que cuatro de las cinco variables cuentan con una potencia entre el 70 y 80%, lo cual permite establecer que hay una probabilidad entre un 70 a 80% que la relación mostrada entre la concentración plasmática de tacrolimus y el tiempo de trasplante, edad, TGO y hematocrito sí existe. Los resultados se muestran en el **Anexo 7**.

8. DISCUSIÓN

La determinación de variables que afectan la farmacocinética del tacrolimus es sumamente importante ya que permite obtener data para el diseño de un modelo farmacocinético poblacional que permita monitorizar al tacrolimus, el cual es un fármaco con un índice terapéutico estrecho. Asimismo, esta forma de monitoreo permite optimizar e individualizar la dosificación del fármaco de acuerdo con las necesidades del paciente, logrando una mayor efectividad del fármaco y un menor efecto tóxico de este. Hasta donde se tiene conocimiento este es el primer estudio en el país enfocado en la determinación de variables clínicas que afectan la farmacocinética del tacrolimus en pacientes adultos que han contado con un trasplante hepático.

Como se ha mencionado en el apartado anterior, el análisis mostró que la concentración plasmática de tacrolimus cuenta con una correlación con cinco variables de todas las estudiadas. Estas variables fueron el tiempo de trasplante, edad, recuento de leucocitos, transaminasa glutámica oxalacética (TGO) y el hematocrito. Estos resultados son

similares a los reportados por Gancedo en el año 2009 en España, la cual reportó que tanto el tiempo de trasplante como el hematocrito y la TGO, entre otros factores evaluados, influyen la farmacocinética del tacrolimus, en especial en la variabilidad de este [98]. Asimismo, los resultados concuerdan en parte con un estudio realizado en el año 2022 en China que reportó que en pacientes adultos que sufrieron su primer trasplante hepático, el tiempo post operatorio, el hematocrito y la TGO, junto con la terapia en conjunto con antifúngicos y la bilirrubina total influencia la farmacocinética del tacrolimus durante las primeras etapas de realizado el trasplante [99].

El tiempo de trasplante, el cual es definido como los años transcurridos desde la fecha de trasplante hasta la actualidad, fue la primera variable que mostró correlación con la concentración plasmática de tacrolimus. Esta variable muestra una relación inversa con la variable dependiente (concentración plasmática de tacrolimus). La literatura indica que, tras la realización de un trasplante hepático, el hígado cuenta con sus funciones metabólicas y sintéticas bajas debido a cambios hemodinámicos en el flujo venoso portal, hipoxia tisular y activación de plaquetas, sin embargo, este órgano cuenta con una gran capacidad regenerativa, la cual depende de diferentes factores hepatotrópicos, participación de citoquinas y factores de transcripción, los cuales permiten la recuperación de las funciones metabólicas del órgano. Asimismo, diversos reportes han determinado que tacrolimus y otros inmunosupresores facilitan el proceso regenerativo del hígado mediante mecanismos inmunológicos y no inmunológicos [100]. Por tanto, teniendo en cuenta que tacrolimus se metaboliza en el mismo hígado, es esperable que con mayor tiempo post trasplante, es decir con una mayor capacidad metabólica del hígado, la concentración plasmática del tacrolimus se vea disminuida debido a un aumento del metabolismo de este por parte del hígado. Sin embargo, estudios indican que el metabolismo del fármaco no solo se verá influenciado por la capacidad metabólica del hígado, sino que también juegan un rol importante factores como la formulación del tacrolimus, comorbilidades, infecciones intercurrentes, uso concomitante de otras drogas y factores genéticos [101].

La segunda variable que mostró una correlación con la concentración plasmática de tacrolimus es la edad del paciente. Al igual que con el tiempo de trasplante, se establece

una relación inversa. El envejecimiento es un proceso biológico altamente complejo que lleva a diversos cambios estructurales y funcionales, los cuales generan una reducción en la capacidad homeostática del cuerpo y en la disminución de respuesta ante situaciones de stress. En el caso de la farmacocinética de fármacos, se ha reportado que el envejecimiento aumenta la biodisponibilidad de estos, incluido tacrolimus. No obstante, se ha reportado que tanto el metabolismo como la excreción del tacrolimus se ven afectados con la edad, generando una prolongación de la vida media del fármaco, por lo que la dosificación de este conforme se avanza en edad es reducida. Por otro lado, factores genéticos y ambientales suelen afectar más de un proceso farmacocinético del fármaco, y en muchas ocasiones causar diferentes resultados entre pacientes [102]. Por lo previamente dicho, es altamente probable que la relación establecida entre la edad y la concentración plasmática de tacrolimus esté relacionada con la dosificación de este y a factores genéticos no evaluados en el presente estudio.

La tercera variable, la cual fue el recuento de leucocitos, al igual que las dos previamente mencionadas mostró una relación inversa con la concentración plasmática de tacrolimus. Según estudios publicados la relación entre el recuento de glóbulos blancos y la concentración plasmática de tacrolimus está muy relacionada con la efectividad del tratamiento y el proceso de distribución del fármaco hacia su sitio de acción (linfocitos). Un estudio realizado en el año 2020 en Holanda determinó que la correlación entre la concentración plasmática de tacrolimus y el recuento de glóbulos blancos mononucleares paso de ser moderada a pobre con el paso del tiempo (de 3 a 12 meses); siendo esto altamente influenciado por las variaciones genéticas de CYP3A5 y CYP3A [103]. Por otro lado, un estudio de revisión enfocado en el análisis de la concentración plasmática de tacrolimus y glóbulos blancos, determinó que la correlación entre estas dos variables se da en pacientes que cuentan con inicios de rechazo agudo celular en pacientes adultos que han tenido un trasplante de hígado y cuentan con una monoterapia inmunosupresora de tacrolimus, sin embargo, estudios más recientes han reportado que su utilidad clínica tiene poca evidencia ya que solo dicho estudio encontró resultados significativos [104]. Cómo la farmacocinética del tacrolimus es afectada por los glóbulos blancos ha sido recientemente estudiado. Si bien el estudio realizado por Wang et. al. está enfocado en pacientes chinos que han sufrido un trasplante renal, sus

resultados dan un gran alcance en la comprensión de la farmacocinética del tacrolimus y el efecto de los glóbulos blancos en esta. El autor reportó que los genotipos de CYP3A5 y ABCB1 afectan la distribución del tacrolimus en el cuerpo y afectan su exposición a glóbulos blancos, lo que termina afectando significativamente la efectividad del fármaco en su sitio de acción [105]. Por tanto, es probable que los resultados observados en el presente estudio estén relacionados con polimorfismos genéticos que alterarían la distribución y exposición del tacrolimus a los linfocitos, lo que podría ser evaluado más adelante para ver la utilidad de este en la predicción del rechazo agudo celular.

La transaminasa glutámica oxalacética (TGO) fue la cuarta variable en mostrar correlación con la concentración plasmática de tacrolimus. La relación evidenciada es de tipo directo. La literatura indica que tacrolimus cuenta con efectos hepatoprotectores tras un trasplante hepático, en especial sobre la TGO, por lo que las anomalías en su comportamiento clínico no son comunes [106]. No obstante, un estudio enfocado en la personalización de la dosis de tacrolimus en pacientes que reciben el órgano de un donante con polimorfismo genético de CYP3A, determinó que durante los primeros días de posoperación las transaminasas del hígado se encuentran elevadas debido a una pobre función hepática metabólica [107]. Por lo que la relación establecida entre ambas variables en el presente estudio está relacionada con el metabolismo del inmunosupresor, ya que, al haber poca función metabólica por parte del hígado, la concentración plasmática del tacrolimus aumenta debido a la falta de metabolización de este. Además, el alza de las transaminasas, en el estudio previamente mencionado, también fue tomado como marcador de indicio de rechazo celular agudo después de 4 días, tiempo que fue determinado como ideal para la recuperación de la función hepática. Se plantea que el inicio del rechazo celular agudo está relacionado con un régimen inmunosupresor inapropiado mal manejado [107]. No obstante, un estudio en Sinaí determinó que tacrolimus, en las concentraciones ideales, disminuye los valores de TGO y TGP en pacientes recién trasplantados de riñón [108]. A pesar de no coincidir con los resultados observados en el presente estudio, por factores como la diferencia de órgano trasplantado o la adición de otros inmunosupresores a la terapia, debe de ser tomado en cuenta para plantear futuras investigaciones en la variación y relación de la

TGO y la concentración plasmática de tacrolimus en pacientes adultos post trasplante hepático, ya que estudios de ese tipo aún no han sido realizados.

La última variable que mostró correlación con la concentración plasmática de tacrolimus fue el hematocrito que, al igual que la TGO, mostró una relación directa. La información recolectada sugiere que dicha relación se lleva a cabo debido a la alta distribución en eritrocitos que presenta tacrolimus. Un estudio reportó que, tras la realización de trasplantes de órganos sólidos, debido al procedimiento quirúrgico practicado, se genera una inflamación sistemática que lleva a una disfunción orgánica, sangrado y necesidad de transfusiones sanguíneas; situaciones que alteran los diferentes procesos de la farmacocinética del tacrolimus. En particular, la concentración del tacrolimus se ve afectada negativamente por condiciones como anemia, hipoalbuminemia y hemolisis; condiciones que dificultan la distribución del fármaco en el cuerpo al verse significativamente reducida la unión a eritrocitos y proteínas como la albúmina. Por tanto, una disminución en el hematocrito genera una disminución en la concentración plasmática de tacrolimus y un alza en el hematocrito genera una elevación de la concentración plasmática del tacrolimus [109]. Asimismo, un estudio centrado en la farmacocinética del tacrolimus en sangre, determinó que la máxima capacidad de unión de tacrolimus a eritrocitos y, por tanto, de distribución en el cuerpo, estaba directamente relacionada con un hematocrito de 2700 pg/mL en los primeros días post trasplante de órgano, por lo que se sugiere una corrección de las concentraciones plasmáticas del tacrolimus en base al valor de hematocrito con el fin de mejorar la monitorización del inmunosupresor y, por ende, los resultados clínicos del paciente [110].

Sobre las concentraciones plasmáticas de tacrolimus, la literatura establece que durante las cuatro primeras semanas post trasplante, la concentración plasmática de tacrolimus debe encontrarse un rango ideal de 6 a 10 ng/dL con el fin de lograr el mayor efecto terapéutico y la menor incidencia de toxicidad [111]. Sin embargo, en este estudio el 20% de la población cuenta con concentraciones de tacrolimus superiores a las ideales, por lo que es altamente probable que dichos pacientes se hayan encontrado sobre dosificados; mientras que el 36% de la población de estudio contaba con

concentraciones inferiores a las ideales, por lo que es probable que estos se hayan encontrado infra dosificados. Por otro lado, el protocolo actual de inmunosupresión de trasplante hepático del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, establece como rango ideal de concentración plasmática de tacrolimus de 8 a 10 ng/mL. Teniendo en cuenta dicha referencia, el porcentaje de pacientes que contaba con concentraciones plasmáticas de tacrolimus inferiores al rango ideal aumenta a 58%, mientras que el porcentaje de pacientes que contaban con concentraciones plasmáticas de tacrolimus mayores a 10 ng/mL se mantiene. Sin embargo, a lo largo del mes las situaciones previamente descritas fueron variando, logrando que pacientes que iniciaron con concentraciones menores a 6 ng/mL lleguen a concentraciones superiores a 10 ng/mL y viceversas; no obstante, algunos de los pacientes que contaban con concentraciones fuera de lo ideal mantuvieron dicha situación a lo largo del mes y en casos específicos, se logró alcanzar y mantener concentraciones plasmáticas de tacrolimus dentro del rango ideal.

9. LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

La investigación ha contado con limitaciones en cuanto al número de datos obtenidos. Esto se da debido a la poca cantidad de pacientes adultos que fueron trasplantados en el hospital en los 12 años de estudio por falta de cultura de donación de órganos en la población peruana y los elevados costos asociados a la realización de un trasplante a nivel nacional. Además, en la mayoría de los casos, los datos se encontraban incompletos ya que el monitoreo de pacientes se realizaba de forma distinta entre médicos, por lo que la misma cantidad de mediciones para cada variable clínica no se llevaron a cabo para cada paciente.

Si bien el presente estudio provee nuevos alcances sobre variables que influyen en la farmacocinética del tacrolimus en pacientes adultos post trasplante hepático del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, se recomienda incentivar el desarrollo de estudios similares al presentado en otros hospitales nacionales que cuentan con servicios de trasplante de hígado con el fin de brindar mayor cantidad de datos para la futura realización de un análisis farmacocinético poblacional y contar con un mayor

entendimiento sobre el comportamiento farmacocinético de tacrolimus en poblaciones peruanas diferentes a la tomada en cuenta en este estudio.

10.CONCLUSIONES

- Se determinó que la farmacocinética del inmunosupresor Tacrolimus, en pacientes post-trasplante hepático del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, se ve influenciada por cinco variables: el tiempo de trasplante, la edad del paciente, el valor de leucocitos, la TGO y el valor de hematocrito.
- La relación determinada entre el hemograma y la concentración sérica del Tacrolimus se evidencia mediante dos variables: el valor de leucocitos y el valor de hematocrito. Se establece una relación indirecta con el valor de leucocitos, prediciendo una disminución de 0.13 en la concentración sérica de Tacrolimus por cada aumento del valor de leucocitos, mientras que se establece una relación directa con el hematocrito, la cual predeciría un aumento de 0.126 en la concentración sérica del Tacrolimus cada incremento del valor del hematocrito en pacientes post-trasplante hepático.
- No se determinó algún tipo de relación entre la concentración sérica de Tacrolimus y el perfil bioquímico de pacientes post-trasplante hepático.
- La relación definida entre el perfil hepático y la concentración sérica de Tacrolimus es de tipo directa, pues se evidenció que, por cada aumento del valor de la TGO, la concentración de Tacrolimus incrementaría en 0.006 en pacientes post trasplante hepático.
- La relación establecida entre el tiempo de trasplante y la concentración plasmática de tacrolimus es de tipo inversa; determinándose una reducción de 0.24 en la concentración plasmática de tacrolimus conforme se aumente un año desde la fecha de realizado el trasplante. El mismo tipo de relación se evidencia entre la edad del paciente y la concentración plasmática de tacrolimus; donde

por cada aumento de 1 año en la edad del paciente, la concentración plasmática de tacrolimus se ve disminuida en 0.05.

- Las concentraciones plasmáticas de tacrolimus fueron menores a 6ng/mL en el 36% de la población estudiada, mientras que 20% contó con concentraciones mayores a 10 ng/mL; indicando situaciones de infra dosificación y sobre dosificación, respectivamente. No obstante, al tomar como referencia los valores ideales de concentración plasmática de tacrolimus propuestos por el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (8-10 ng/mL), el 58% de la población presentaba concentraciones plasmáticas de tacrolimus menores a la ideal.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Asrani S, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath P. Burden of liver diseases in the world. Journal of Hepatology. 2020;70(1):151-171.
- [2] Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Boletín epidemiológico del Perú. Lima: Ministerio de Salud; 2019.
- [3] Gómez-Luján M, Chambi-Macedo M, Cruzalegui-Gómez C, Soto-Huamán H, Sifuentes-Aguirre E, Gálvez-Inga J. Relationship between tacrolimus dosage and renal function, acute rejection and early infections, single center experience. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 2018;18(2).
- [4] Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. *Artificial Organs*. 2019;44(2):140-152.
- [5] Vierling J, Brown, Jr. R, M Robson K. Liver transplantation in adults: Overview of immunosuppression. *UpToDate*; 2022.
- [6] Hardinger K, Furst D, Brennan D, Magee C, Lam A. Pharmacology of cyclosporine and tacrolimus. *UpToDate*; 2022.
- [7] La variabilidad interindividual: Origen e importancia en la utilización clínica de los medicamentos [Internet]. *Instituto Roche.es*. 2005 [cited 3 April 2022]. Available from: <https://institutoche.es/Cursos/8#>
- [8] Arribas I. *Farmacogenética y Variabilidad Interindividual en la respuesta a los medicamentos*. Zaragoza: Academia de Farmacia “Reino de Aragón”, 2010.
- [9] Definitions of TDM &CT [Internet]. International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. 2013 [cited 31 March 2022]. Available from: <https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html>
- [10] Loles Bellés Medall L. *Farmacocinética y Farmacogenética* [Internet]. Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario de Castellón; 2020 [cited 29 March 2022].

Available from: <http://svfh.es/wp-content/uploads/2020/12/M%C3%93DULO-10.-FARMACOCIN%C3%89TICA-Y-FARMACOGEN%C3%89TICA.pdf>

[11] Campagne O, Mager D, Tornatore K. Population Pharmacokinetics of Tacrolimus in Transplant Recipients: What Did We Learn About Sources of Interindividual Variabilities?. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;59(3):309-325.

[12] Martial L, Biewenga M, Ruijter B, Keizer R, Swen J, Hoek B et al. Population pharmacokinetics and genetics of oral meltdose tacrolimus (Envarsus) in stable adult liver transplant recipients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;87(11):4262-4272.

[13] Chen B, Shi H, Liu X, Zhang W, Lu J, Xu B et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimation of tacrolimus exposure in Chinese liver transplant patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2017;42(6):679-688.

[14] Kirubakaran R, Stocker S, Hennig S, Day R, Carland J. Population Pharmacokinetic Models of Tacrolimus in Adult Transplant Recipients: A Systematic Review. *Clinical Pharmacokinetics*. 2020;59(11):1357-1392.

[15] Friedman L, Chopra S, Grover S. Tests of the liver's capacity to transport organic anions and metabolize drugs. *UpToDate*; 2022.

[16] Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink D, Langman L et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2019;41(3):261-307.

[17] Liu Y-B, Chen M-K. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2022;28(41):5910–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v28.i41.5910>

[18] Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, et al. Global epidemiology of cirrhosis — aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023;20(6):388–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-023-00759-2>

- [19] Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;18(12):2650–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060>
- [20] Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzad S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med* [Internet]. 2014;12(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-014-0145-y>
- [21] Moscol MD. Epidemiología de la cirrosis hepática en el Perú. *Enfermedades del Aparato Digestivo*. 2003;6(2):26–8.
- [22] Bustíos C, Dávalos M, Román R, Zumaeta E. Características Epidemiológicas y Clínicas de la Cirrosis Hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. *Rev. gastroenterol. Perú* [Internet]. 2007 Jul [citado 2023 Nov 06] ; 27(3): 238-245. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292007000300003&lng=es.
- [23] Rojas-Acuña D, Polo-Samillan N, Vasquez-Chavesta AZ, Escalante-Arias C, Rios-Perez CJ, Toro-Huamanchumo CJ. Morbimortality associated with liver cirrhosis in Peru: An ecological analysis for the period of 2004–2016. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022;19(15):9036. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19159036>
- [24] del Perú M de S. Boletín Epidemiológico del Perú (Semana del 16 al 22 de Junio). 2019.
- [25] Díaz LA, Ayares G, Arnold J, Idalsoaga F, Corsi O, Arrese M, et al. Liver diseases in Latin America: Current status, unmet needs, and opportunities for improvement. *Curr Treat Options Gastroenterol* [Internet]. 2022;20(3):261–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11938-022-00382-1>
- [26] EsSalud: cirrosis hepática es la quinta causa de muerte por enfermedad en el Perú [Internet]. Gob.pe. [cited 2023 Nov 7]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/essalud/noticias/852424-essalud-cirrosis-hepatica-es-la-quinta-causa-de-muerte-por-enfermedad-en-el-peru>

- [27] Geong GY, Kang SH, Lee CM. An updated review on the epidemiology, pathophysiology, etiology and diagnosis of liver cirrhosis [Internet]. Preprints. 2019. Available from: <http://dx.doi.org/10.20944/preprints201903.0128.v1>
- [28] Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2019;100(12):759–70.
- [29] Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2022;22(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-022-00980-1>
- [30] Sharma P, Arora A. Clinical presentation of alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease: spectrum and diagnosis. *Transl Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;5:19–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/tgh.2019.10.02>
- [31] Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* [Internet]. 2021;398(10308):1359–76. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01374-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01374-x)
- [32] Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. *Hepatol Res* [Internet]. 2021;51(7):725–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/hepr.13678>
- [33] Zhou X, Tripathi D, Song T, Shao L, Han B, Zhu J, et al. Terlipressin for the treatment of acute variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018;97(48):e13437. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000013437>
- [34] Kerbert AJC, Chiang FWT, van der Werf M, Stijnen T, Slingerland H, Verspaget HW, et al. Hemodynamic response to primary prophylactic therapy with nonselective β -blockers is related to a reduction of first variceal bleeding risk in liver cirrhosis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;29(4):380–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/meg.0000000000000812>

- [35] Escorsell À, Feu F, Bordas JM, García-Pagán JC, Luca A, Bosch J, et al. Effects of isosorbide-5-mononitrate on variceal pressure and systemic and splanchnic haemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 1996;24(4):423–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8278\(96\)80162-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8278(96)80162-0)
- [36] Suzuki K, Endo R, Takikawa Y, Moriyasu F, Aoyagi Y, Moriwaki H, et al. Efficacy and safety of rifaximin in Japanese patients with hepatic encephalopathy: A phase II/III, multicenter, randomized, evaluator-blinded, active-controlled trial and a phase III, multicenter, open trial. *Hepatol Res* [Internet]. 2018;48(6):411–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/hepr.13045>
- [37] Singal AK, Mathurin P. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver disease: A review. *JAMA* [Internet]. 2021;326(2):165. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.7683>
- [38] Tacke F, Weiskirchen R. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/non-alcoholic steatohepatitis (NASH)-related liver fibrosis: mechanisms, treatment and prevention. *Ann Transl Med* [Internet]. 2021;9(8):729–729. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-4354>
- [39] McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* [Internet]. 2021;73(S1):4–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.31288>
- [40] Runggay H, Ferlay J, de Martel C, Georges D, Ibrahim AS, Zheng R, et al. Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype. *Eur J Cancer* [Internet]. 2022;161:108–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2021.11.023>
- [41] Zhang C-H, Cheng Y, Zhang S, Fan J, Gao Q. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia. *Liver Int* [Internet]. 2022;42(9):2029–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/liv.15251>
- [42] Sayiner M, Golabi P, Younossi ZM. Disease burden of hepatocellular carcinoma: A global perspective. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2019;64(4):910–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-019-05537-2>

- [43] Samant H, Amiri HS, Zibari GB. Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and management. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2021;12(S2):S361–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/jgo.2020.02.08>
- [44] Galicia-Moreno M, Monroy-Ramirez HC, Campos-Valdez M, Sanchez-Meza J, Sanchez-Orozco L, Armendariz-Borunda J. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C virus infection in Latin America: epidemiology, diagnosis and treatment. *Hepatoma Res* [Internet]. 2020;2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.20517/2394-5079.2019.36>
- [45] Cruzatti OM, Ortiz JCC, Leyva CFR, Machaca MP, Romani JR, Ramirez BC. Hepatocarcinoma y trasplante hepático en Perú: resultados de 15 años del Departamento de Trasplantes del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud. *Revista Gastroent*. 2018;38(3):234–41.
- [46] Contreras-Mancilla J, Cerapio JP, Ruiz E, Fernández R, Casavilca-Zambrano S, Machicado C, et al. Carcinoma hepatocelular en Perú: una descripción molecular de un cuadro clínico atípico. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 14]; Available from: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/1353>
- [47] Luis RT. Situación del cáncer en el Perú [Internet]. 2021. Available from: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2021/SE252021/03.pdf>
- [48] Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. In: *Advances in Cancer Research*. Elsevier; 2021. p. 1–61.
- [49] Jabbour TE, Lagana SM, Lee H. Update on hepatocellular carcinoma: Pathologists' review. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2019;25(14):1653–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v25.i14.1653>
- [50] Cucarull B, Tutusaus A, Rider P, Hernández-Alsina T, Cuño C, García de Frutos P, et al. Hepatocellular carcinoma: Molecular pathogenesis and therapeutic advances. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022;14(3):621. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14030621>

- [51] Moawad AW, Szklaruk J, Lall C, Blair KJ, Kaseb AO, Kamath A, et al. Angiogenesis in hepatocellular carcinoma; Pathophysiology, targeted therapy, and role of imaging. *J Hepatocell Carcinoma* [Internet]. 2020;7:77–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/jhc.s224471>
- [52] Ren Z, Ma X, Duan Z, Chen X. Diagnosis, therapy, and prognosis for hepatocellular carcinoma. *Anal Cell Pathol (Amst)* [Internet]. 2020;2020:1–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/8157406>
- [53] Wen N, Cai Y, Li F, Ye H, Tang W, Song P, et al. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines: 2022 update. *Biosci Trends* [Internet]. 2022;16(1):20–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.5582/bst.2022.01061>
- [54] Page AJ, Cosgrove DC, Philosophe B, Pawlik TM. Hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2014;23(2):289–311. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2013.10.006>
- [55] Vilana R, Forner A, García Á, Ayuso C, Bru C. Carcinoma hepatocelular: diagnóstico, estadificación y estrategia terapéutica. *Radiologia* [Internet]. 2010;52(5):385–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2010.05.003>
- [56] Lurje I, Czigany Z, Bednarsch J, Roderburg C, Isfort P, Neumann UP, et al. Treatment strategies for hepatocellular carcinoma – a multidisciplinary approach. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(6):1465. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20061465>
- [57] Chen Z, Xie H, Hu M, Huang T, Hu Y, Sang N, et al. Recent progress in treatment of hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res*. 2020;10(9):2993–3036.
- [58] Dang K, Hirode G, Singal AK, Sundaram V, Wong RJ. Alcoholic liver disease epidemiology in the United States: A retrospective analysis of 3 US databases. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2020;115(1):96–104. Available from: <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000380>

- [59] Burra P, Becchetti C, Germani G. NAFLD and liver transplantation: Disease burden, current management and future challenges. *JHEP Rep* [Internet]. 2020;2(6):100192. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100192>
- [60] Aslam A, Kwo PY. Epidemiology and disease burden of alcohol associated liver disease. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2023;13(1):88–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iceh.2022.09.001>
- [61] Durand F, Levitsky J, Cauchy F, Gilgenkrantz H, Soubrane O, Francoz C. Age and liver transplantation. *J Hepatol* [Internet]. 2019;70(4):745–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.009>
- [62] Wahid NA, Rosenblatt R, Brown RS. A review of the current state of liver transplantation disparities. *Liver Transpl* [Internet]. 2021;27(3):434–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/lt.25964>
- [63] Vijeratnam SS, Candy B, Craig R, Marshall A, Stone P, Low JTS. Palliative care for patients with end-stage liver disease on the liver transplant waiting list: An international systematic review. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2021;66(12):4072–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-020-06779-1>
- [64] Cotter TG, Minhem M, Wang J, Peeraphatdit T, Ayoub F, Pillai A, et al. Living donor liver transplantation in the United States: Evolution of frequency, outcomes, center volumes, and factors associated with outcomes. *Liver Transpl* [Internet]. 2021;27(7):1019–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/lt.26029>
- [65] Hibi T, Wei Chieh AK, Chi-Yan Chan A, Bhangui P. Current status of liver transplantation in Asia. *Int J Surg* [Internet]. 2020;82:4–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.05.071>
- [66] Samir, Kim M. Current Status of Living Donor Liver Transplantation in the United States. *Annual Review of Medicine* [Internet]. 2019;70(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-med-051517-125454>

- [67] Contreras AG, McCormack L, Andraus W, de Souza M Fernandes E, Contreras AG, McCormack L, et al. Current status of liver transplantation in Latin America. *Int J Surg* [Internet]. 2020;82:14–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.03.039>
- [68] Chaman Ortiz José Carlos, Padilla Machaca P. Martín, Rondon Leyva Carlos, Carrasco Mascaró Felix. 10 años de trasplante hepático en el Perú. *Rev. gastroenterol. Perú* [Internet]. 2010 Sep [citado 2023 Nov 24] ; 30(4): 350-356. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292010000400010&lng=es.
- [69] Padilla-Machaca PM, Rondón Leyva C, Cárdenas Ramirez B, Mantilla Cruzatti O, Rivera Romaní J, Chaman Ortíz JC. Trasplante hepático en el Perú. *Dia* [Internet]. 2018;56(1):31–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.33734/diagnostico.v56i1.120>
- [70] Cerron Cabezas CA, Lopez Martinez RL, Salcedo Bermudez G, Padilla Machaca PM, Cardenas Ramirez BE, Bacilio Calderon W, et al. Liver transplantation in the Intensive Care Unit: twenty years experience in a center medium income on Peru. *Rev Gastroenterol Peru* [Internet]. 2021;41(4):227. Available from: <http://dx.doi.org/10.47892/rgp.2021.414.1231>
- [71] Panackel C, Mathew JF, Fawas N M, Jacob M. Immunosuppressive drugs in liver transplant: An insight. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2022;12(6):1557–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iceh.2022.06.007>
- [72] Lerut J, Iesari S. Immunosuppression and liver transplantation. *Engineering (Beijing)* [Internet]. 2023;21:175–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eng.2022.07.007>
- [73] Gurakar A, Tasdogan BE, Simsek C, Ma M, Saberi B. Update on immunosuppression in liver transplantation. *Euroasian J Hepatogastroenterol* [Internet]. 2019;9(2):96–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1301>
- [74] Cillo U, De Carlis L, Del Gaudio M, De Simone P, Fagiuoli S, Lupo F, et al. Correction to: Immunosuppressive regimens for adult liver transplant recipients in real-life practice: consensus recommendations from an Italian Working Group. *Hepatol Int* [Internet]. 2021;15(3):831. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12072-021-10178-7>

- [75] Vicari-Christensen M, Repper S, Basile S, Young D. Tacrolimus: Review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics to facilitate practitioners' understanding and offer strategies for educating patients and promoting adherence. *Prog Transplant* [Internet]. 2009;19(3):277–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/152692480901900315>
- [76] van Rossum HH, de Fijter JW, van Pelt J. Pharmacodynamic monitoring of calcineurin inhibition therapy: Principles, performance, and perspectives. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2010;32(1):3–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/ftd.0b013e3181c0eeeb>
- [77] Lemaitre F, Blanchet B, Latournerie M, Antignac M, Houssel-Debry P, Verdier M-C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in liver transplant recipients: inside the white blood cells. *Clin Biochem* [Internet]. 2015;48(6):406–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.12.018>
- [78] Vafadari R, Bouamar R, Hesselink DA, Kraaijeveld R, van Schaik RHN, Weimar W, et al. Genetic polymorphisms in ABCB1 influence the pharmacodynamics of tacrolimus. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2013;35(4):459–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/ftd.0b013e31828c1581>
- [79] Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kovvuru K, Kanduri SR, Bathini T, Pivovarova A, et al. Impacts of high intra- and inter-individual variability in tacrolimus pharmacokinetics and fast tacrolimus metabolism on outcomes of solid organ transplant recipients. *J Clin Med* [Internet]. 2020;9(7):2193. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9072193>
- [80] Undre NA. Pharmacokinetics of tacrolimus-based combination therapies. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2003;18(90001):12i–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg1029>
- [81] Fontova P, Colom H, Rigo-Bonnin R, van Merendonk LN, Vidal-Alabró A, Montero N, et al. Influence of the circadian timing system on tacrolimus pharmacokinetics and pharmacodynamics after kidney transplantation. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021;12. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.636048>

- [82] Patel L, Sharma S, Bunger D. Real-world utilization and acceptance of tacrolimus-based immunosuppression in solid organ transplant recipients in India. *Int J Clin Trials* [Internet]. 2022;9(4):263. Available from: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3259.ijct20222626>
- [83] Sahman M, Mugosa S, Rancic N. Utilization of Mycophenolic Acid, Azathioprine, Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus, and Everolimus: Multinational Study. *Front Public Health* [Internet]. 2021;9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2021.671316>
- [84] Rancic N, Vavic N, Obrencevic K, Pilipovic F, Dragojevic-Simic V. Tacrolimus utilization and expenditure in Serbia. *Front Public Health* [Internet]. 2017;5. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2017.00291>
- [85] Bautista Portal, Sheylla Katherine Merejildo Ulloa, Diana Lizeth. Utilización de Tacrolimus y Ciclosporina en pacientes transplantados renales en el servicio de nefrología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESsalud, Lima-2010. [Trujillo]: Universidad Nacional de Trujillo ; 2011.
- [86] Ong SC, Gaston RS. Thirty years of tacrolimus in clinical practice. *Transplantation* [Internet]. 2021;105(3):484–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/tp.0000000000003350>
- [87] Muduma G, Saunders R, Odeyemi I, Pollock RF. Systematic review and meta-analysis of tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression after liver transplant. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(11):e0160421. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0160421>
- [88] Lee H, Myoung H, Kim SM. Review of two immunosuppressants: tacrolimus and cyclosporine. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2023;49(6):311–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.5125/jkaoms.2023.49.6.311>
- [89] Åberg F, Sallinen V, Tuominen S, Adam R, Karam V, Mirza D, et al. Cyclosporine vs. tacrolimus after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis – a propensity score-matched intention-to-treat analysis. *J Hepatol* [Internet]. 2024;80(1):99–108. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2023.08.031>
- [90] Andrews LM, Li Y, De Winter BCM, Shi Y-Y, Baan CC, Van Gelder T, et al. Pharmacokinetic considerations related to therapeutic drug monitoring of tacrolimus in kidney transplant patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2017;13(12):1225–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2017.1395413>
- [91] Gong Y, Yang M, Sun Y, Li J, Lu Y, Li X. Population pharmacokinetic analysis of tacrolimus in Chinese cardiac transplant recipients. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract* [Internet]. 2020;27(e1):e12–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2018-001764>

- [92] Chan Kwong AH-XP, Calvier EAM, Fabre D, Gattacceca F, Khier S. Prior information for population pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis: overview and guidance with a focus on the NONMEM PRIOR subroutine. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* [Internet]. 2020;47(5):431–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10928-020-09695-z>
- [93] Musuamba FT, Guy-Viterbo V, Reding R, Verbeeck RK, Wallemacq P. Population pharmacokinetic analysis of tacrolimus early after pediatric liver transplantation. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2014;36(1):54–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/ftd.0b013e31829dcbcd>
- [94] Lu T, Zhu X, Xu S, Zhao M, Huang X, Wang Z, et al. Dosage optimization based on population pharmacokinetic analysis of tacrolimus in Chinese patients with nephrotic syndrome. *Pharm Res* [Internet]. 2019;36(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-019-2579-6>
- [95] Kirubakaran R, Stocker SL, Hennig S, Day RO, Carland JE. Population pharmacokinetic models of tacrolimus in adult transplant recipients: A systematic review. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2020;59(11):1357–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-020-00922-x>
- [96] Rodríguez Romero Kriss. Trasplante hepático: una segunda oportunidad. *Rev. gastroenterol. Perú* [Internet]. 2018 Jul [citado 2022 Ene 25]; 38(3): 227-227. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292018000300001&lng=es
- [97] Mendoza-Chuctaya G. Donación de Órganos en el Perú: 50 Años Después del Primer Trasplante. 40th ed. *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante*. Cusco: Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco; 2020.
- [98] Gancedo IO. Factores que influyen en la farmacocinética de tacrolimus en pacientes con trasplante hepático y su importancia en la individualización de la dosis. [España]: Universidad del País Vasco - Euskal Herriko Unibertsitatea; 2009.
- [99] Cai X-J, Li R-D, Li J-H, Tao Y-F, Zhang Q-B, Shen C-H, et al. Prospective population pharmacokinetic study of tacrolimus in adult recipients early after liver transplantation: A comparison of Michaelis-Menten and theory-based pharmacokinetic models. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022;13. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.1031969>

- [100] Yagi S, Hirata M, Miyachi Y, Uemoto S. Liver regeneration after hepatectomy and partial liver transplantation. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(21):8414. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21218414>
- [101] Millson C, Considine A, Cramp ME, Holt A, Hubscher S, Hutchinson J, et al. Adult liver transplantation: UK clinical guideline - part 2: surgery and post-operation. *Frontline Gastroenterol* [Internet]. 2020;11(5):385–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/flgastro-2019-101216>
- [102] Degraeve AL, Moudio S, Haufroid V, Chaib Eddour D, Mourad M, Bindels LB, et al. Predictors of tacrolimus pharmacokinetic variability: current evidences and future perspectives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2020;16(9):769–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2020.1803277>
- [103] Francke MI, Hesselink DA, Li Y, Koch BCP, de Wit LEA, van Schaik RHN, et al. Monitoring the tacrolimus concentration in peripheral blood mononuclear cells of kidney transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2021;87(4):1918–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14585>
- [104] Sallustio BC. Monitoring intra-cellular tacrolimus concentrations in solid organ transplantation: Use of peripheral blood mononuclear cells and graft biopsy tissue. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021;12. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.733285>
- [105] Wang X-H, Shao K, An H-M, Zhai X-H, Zhou P-J, Chen B. The pharmacokinetics of tacrolimus in peripheral blood mononuclear cells and limited sampling strategy for estimation of exposure in renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2022;78(8):1261–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-021-03215-9>
- [106] Guo T, Lei J, Gao J, Li Z, Liu Z. The hepatic protective effects of tacrolimus as a rinse solution in liver transplantation: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019;98(21):e15809. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000015809>
- [107] Csikány N, Kiss Á, Déri M, Fekete F, Minus A, Tóth K, et al. Clinical significance of personalized tacrolimus dosing by adjusting to donor CYP3A-status in liver transplant

recipients. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2021;87(4):1790–800. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14566>

[108] Jamali R, Aghamir SMK, Ghasemi F, Mirakhori F, Ghaemmaghani SS, Rajati MN, et al. Evaluation of the changes in serum levels of ast, alt, and AlkP before and after two cyclosporine regimens, mycophenolate mofetil, and tacrolimus, mycophenolate mofetil in kidney transplant patients admitted to Sinai hospital from 2016 to 2018. *J Pharm Negat Results* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 30];10967–70. Available from: <https://pnjournal.com/index.php/home/article/view/9406>

[109] Sikma MA, Hunault CC, Huitema ADR, De Lange DW, Van Maarseveen EM. Clinical pharmacokinetics and impact of hematocrit on monitoring and dosing of tacrolimus early after heart and lung transplantation. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2020;59(4):403–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-019-00846-1>

[110] Sikma MA, Van Maarseveen EM, Hunault CC, Moreno JM, Van de Graaf EA, Kirkels JH, et al. Unbound plasma, total plasma, and whole-blood tacrolimus pharmacokinetics early after thoracic organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2020;59(6):771–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-019-00854-1>

[111] Vinodhini, Aishwarya, Renuka, Senghor A, Gayathri B. Liver Transplantation and Drug Monitoring. In: *Current Innovations in Disease and Health Research Vol 7*. B P International (a part of SCIENCEDOMAIN International); 2023. p. 134–48.

12.ANEXOS

Anexo 1. Tabla de Operacionalización de variables

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicador	Unidad de medida	Método
Concentración plasmática de tacrolimus	Dependiente	Cantidad de tacrolimus en un determinado volumen de plasma, alcanzada en un tiempo definido.	Dosaje de tacrolimus	Concentración valle	Concentración antes de la administración de la siguiente dosis.	ng/dL	Electroquimioluminiscencia
				Área bajo la curva	Área bajo la curva concentración versus tiempo	ng/dL	Estimación farmacocinética
Perfil hepático	Independiente	Análisis de sangre que miden diferentes enzimas, proteínas y sustancias producidas por el hígado para comprobar la	Proteínas totales	Alto	Concentración de proteínas totales mayor a 8.20 g/dL	g/dL	Inmunoensayo
				Normal	Concentración de proteínas totales entre 5.70 y 8.20 g/dL	g/dL	
				Bajo	Concentración de proteínas totales menor a 5.70 g/dL	g/dL	
			Albúmina	Alto	Concentración de albúmina mayor a 4.80 g/dL	g/dL	Inmunoensayo

		salud general del hígado		Normal	Concentración de albúmina entre 3.20-4.80 g/dL	g/dL	
				Bajo	Concentración de albúmina mayor a 3.20 g/dL	g/dL	
			TGO	Alto	Concentración de TGO mayor a 34.00 U/L	U/L	Inmunoensayo
				Normal	Concentración de TGO entre 10.00-34.00 U/L	U/L	
				Bajo	Concentración de TGO menor a 10.00 U/L	U/L	
			TGP	Alto	Concentración de TGP mayor a 49 U/L	U/L	Inmunoensayo
				Normal	Concentración de TGP entre 10.00-49.00 U/L	U/L	
				Bajo	Concentración de TGP menor a 10 U/L	U/L	
			Bilirrubina total	Alto	Concentración de bilirrubina total mayor a 1.20 mg/dL	mg/dL	Inmunoensayo
				Normal	Concentración de bilirrubina total entre 0.30 y 1.20 mg/dL	mg/dL	
				Bajo	Concentración de bilirrubina total menor a 0.30 mg/dL	mg/dL	

			Bilirrubina directa	Alto	Concentración de bilirrubina directa mayor a 0.30 mg/dL	mg/dL	Inmunoensayo
				Normal	Concentración de bilirrubina directa entre 0.10 y 0.30 mg/dL	mg/dL	
				Bajo	Concentración de bilirrubina directa menor a 0.10	mg/dL	
			Bilirrubina indirecta	Alto	Concentración de bilirrubina indirecta mayores a 1.1 mg/dL	mg/dL	Inmunoensayo
				Normal	Concentración de bilirrubina indirecta entre 0.9 y 1.1 mg/dL	mg/dL	
				Bajo	Concentración de bilirrubina indirecta menor a 0.9 mg/dL	mg/dL	
			Fosfatasa alcalina	Alto	Concentración de fosfatasa alcalina mayor a 116.00 U/L	U/L	Inmunoensayo
				Normal	Concentración de fosfatasa alcalina entre 46.00-116.00 U/L	U/L	
				Bajo	Concentración de fosfatasa alcalina menor a 46.00 U/L	U/L	

			Globulina	Alto	Concentración de globulina mayor a 3.50 g/dL	g/dL	Inmunoensayo
				Normal	Concentración de globulina entre 2.00-3.50 g/dL	g/dL	
				Bajo	Concentración de globulina menor a 2 g/dL	g/dL	
Perfil bioquímico	Independiente	Examen de sangre que mide diversos parámetros que permiten orientar sobre el funcionamiento de algunos órganos, dentro de ellos el hígado	Creatinina	Alto	Concentración de creatinina en suero mayor a 0.80 mg/dL	mg/dL	Inmunoensayo
				Normal	Concentración de creatinina en suero entre 0.50-0.80 mg/dL	mg/dL	
				Bajo	Concentración de creatinina en suero menos a 0.5 mg/dL	mg/dL	
			Urea	Alto	Concentración de urea en suero mayor a 55 mg/dL	mg/dL	Inmunoensayo
				Normal	Concentración de urea en suero entre 22.00-55.00 mg/dL	mg/dL	
				Bajo	Concentración de urea en suero menor a 22 mg/dL	mg/dL	

			Glucosa	Alto	Concentración de glucosa mayor a 106 mg/dL	mg/dL	Inmunoensayo
				Normal	Concentración de glucosa entre 74.00-106.00 mg/dL	mg/dL	
				Bajo	Concentración de glucosa menor a 74 mg/dL	mg/dL	
Hemograma	Independiente	Conjunto de pruebas de laboratorio médico realizadas a la sangre con el fin de obtener información sobre el número, composición y proporciones de los elementos figurados de la sangre	Hemoglobina	Alto	Concentración de hemoglobina mayo a 16 mg/dL	mg/dL	Inmunoensayo
				Normal	Concentración de hemoglobina entre 11.5-16 mg/dL	mg/dL	
				Bajo	Concentración de hemoglobina menor a 11.5 mg/dL	mg/dL	
			Hematocrito	Alto	Valor de hematocrito mayor a 47 %	%	Inmunoensayo
				Normal	Valor de hematocrito entre 37 y 47 %	%	
				Bajo	Valor de hematocrito menor a 37%	%	
			Plaquetas	Alto	Recuento de plaquetas mayor a 400 K/uL	K/uL	Inmunoensayo
				Normal	Recuento de plaquetas entre 130 y 400 K/uL	K/uL	

				Bajo	Recuento de plaquetas menor a 130 K/uL	K/uL	
			Leucocitos	Alto	Recuento de leucocitos mayor a 11 K/uL	K/uL	Inmunoensayo
				Normal	Recuento de leucocitos entre 4 y 11 K/uL	K/uL	
				Bajo	Recuento de leucocitos menor a 4 K/uL	K/uL	
			Linfocitos	Alto	Recuento de linfocitos mayor a 4	K/uL	Inmunoensayo
				Normal	Recuento de linfocitos entre 1-4	K/uL	
				Bajo	Recuento de linfocitos menor a 1	K/uL	
Edad	Independiente	Lapso que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia	Edad	Adulto mayor	Edad mayor o igual a 65 años	años	Revisión de historia clínica
				Adulto	Edad mayor o igual a 18 años	años	

Sexo	Independiente	Características biológicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer.	Sexo	Femenino	Características biológicas correspondientes a una mujer	F	Revisión de historia clínica
				Masculino	Características biológicas correspondientes a un hombre	M	Revisión de historia clínica
Tiempo de trasplante	Independiente	Años transcurridos desde la fecha de trasplante hasta la actualidad	Tiempo de trasplante	Tiempo de trasplante	Año actual restado del año en el cual ocurrió el trasplante	años	Operación matemática

Anexo 2. Análisis de normalidad para cada una de las variables de estudio

Análisis de normalidad para variable "Concentración plasmática de tacrolimus"

1. Comparación de media , mediana y moda

```
### Análisis de Concentración plasmática de tacrolimus (ng/dL) ###  
Mean Mode Median Standard_Deviation Skewness Kurtosis  
1 7.290649 7.2 7.2 2.812836 0.08733644 -0.5292471
```

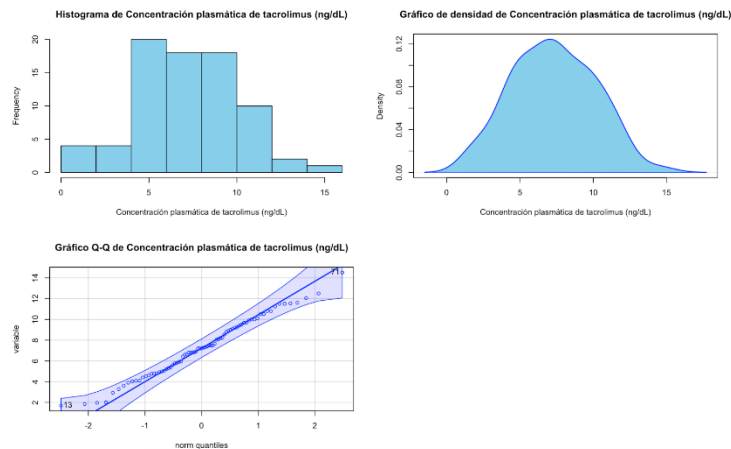
2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

data: variable

W = 0.98775, p-value = 0.6726

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “Concentración plasmática de tacrolimus”, cuya unidad de medida es ng/dL, se puede observar que los valores media (7.29 ng/dL), mediana (7.2 ng/dL) y moda (7.2 ng/dL) son similares, así como que el valor de asimetría (“skewness”) es cercano a 0 (0.09), ambas características siendo indicadores de una distribución de tipo normal. Sin embargo, el valor de curtosis o apuntalamiento es muy bajo para sugerir una distribución normal gaussiana (-0.530), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable nos revela una ligera asimetría hacia la derecha y en el gráfico de densidad observamos que los datos no se distribuyen en forma de campana de Gauss. Finalmente, observamos que el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es mayor a 0.05 (0.6726), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” no se debe rechazar y el gráfico cuantil cuantil revela que en los extremos de la distribución existen diversos valores que no se ajustan a la recta para una distribución normal.

Conclusión estadística: A pesar de los valores similares de media, mediana y moda; así como del valor de skewness o asimetría cercana a 0 y el valor de p en Shapiro-Wilk ; el valor de la curtosis y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “Concentración plasmática de tacrolimus (ng/dL)” no es normal.

Análisis de normalidad para variable “Tiempo de trasplante”

1. Comparación de media , mediana y moda

```
### Análisis de Años post-trasplante (años) ###
      Mean Mode Median Standard_Deviation Skewness Kurtosis
1 6.012987   5     5          3.114032 0.664146 -0.4451573
```

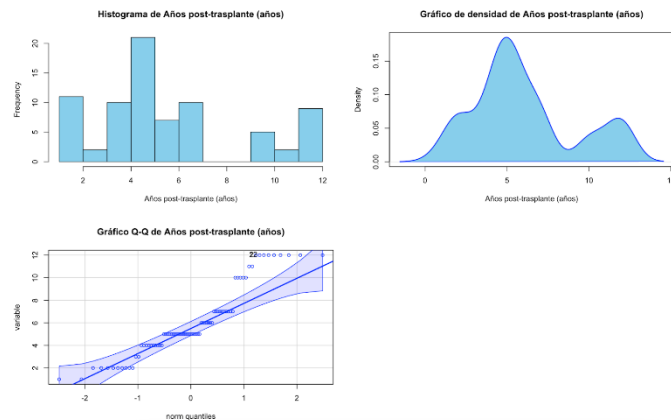
2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

data: variable

W = 0.8938, p-value = 9.571e-06

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “Años post-trasplante”, cuya unidad de medida es años, se puede observar que los valores media (6 años), mediana (5 años) y moda (5 años) son similares, así como que el valor de asimetría (“skewness”) es relativamente cercano a 0 (0.66), ambas características siendo indicadores de una distribución de tipo normal. Sin embargo, el valor de curtosis o apuntalamiento es muy bajo para sugerir una distribución normal gaussiana (-0.45), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable nos revela que no existe ninguna aproximación a la campana de Gauss formada en una distribución normal y en el gráfico de densidad observamos que los

datos tampoco se distribuyen en dicha forma. Finalmente, observamos que el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es menor a 0.05 (9.571e-06), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” se debe rechazar y el gráfico cuantil cuantil revela que los valores no se ajustan a la recta para una distribución normal. Esta distribución es propia de una variable cuantitativa discreta.

Conclusión estadística: A pesar de los valores similares de media, mediana y moda; el valor de la curtosis, del resultado del valor de p en Shapiro-Wilk y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “Años post-trasplante” no es normal.

Análisis de normalidad para variable “Sexo”

1. Comparación de media , mediana y moda

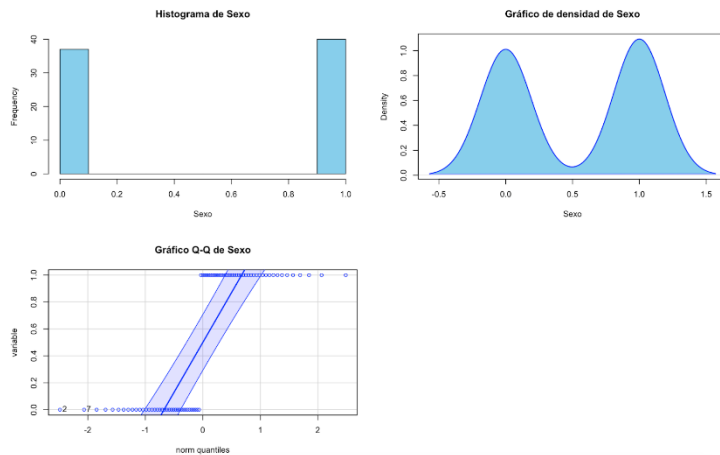
```
### Análisis de Sexo ###
      Mean Mode Median Standard_Deviation  Skewness  Kurtosis
1 0.5194805   1     1         0.5028966 -0.07798129 -1.993919
```

2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

```
data: variable
W = 0.63591, p-value = 1.602e-12
```

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “Sexo”, cuyos valores corresponden a 0=“Femenino” y 1=“Masculino”, siendo una variable categórica nominal, se puede observar que los valores de media (0.52), mediana (1) y moda (1) no son similares, así como que el valor de asimetría (“skewness”) es cercano a 0 (-0.08), esta última característica siendo indicador de una distribución de tipo normal. Sin embargo, el valor de curtosis o apuntalamiento es muy bajo para sugerir una distribución normal gaussiana (-1.99), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable evidencia que la variable es discreta, por lo que no se espera y no se observa una campana de Gauss que indique normalidad, lo que se ve de forma similar en el gráfico de densidad. Finalmente, observamos que el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es menor a 0.05 (1.602e-12), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” se debe rechazar y el gráfico cuantil cuantil revela que los valores no se ajustan a la recta para una distribución normal.

Conclusión estadística: A pesar de los valores similares de media, mediana y moda; así como del valor de skewness o asimetría cercana a 0; el valor de p en Shapiro-Wilk; el valor de la curtosis, el histograma y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “Sexo” no es normal.

Análisis de normalidad para variable "Edad"

1. Comparación de media , mediana y moda

Análisis de Edad (años)

	Mean	Mode	Median	Standard_Deviation	Skewness	Kurtosis
1	53.44156	66	57	12.94471	-0.8179934	0.2680157

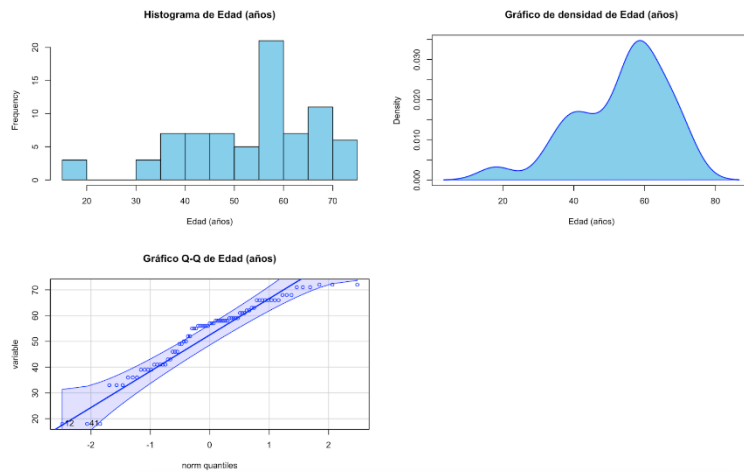
2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

data: variable

W = 0.92923, p-value = 0.0003531

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “Edad”, cuya unidad de medida es años, siendo una variable numérica discreta, se puede observar que los valores de media (53.44), mediana (57) y moda (66) no son similares, así como que el valor de asimetría (“skewness”) es cercano a 0 (-0.82), esta última característica siendo indicador de una distribución de tipo normal. Sin embargo, el valor de curtosis o apuntalamiento es muy bajo para sugerir una distribución normal gaussiana (0.27), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable evidencia que la variable es discreta, por lo que no se espera y no se observa una campana de Gauss que indique normalidad, lo que se ve de forma similar en el gráfico de densidad. Finalmente, observamos que el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es menor a 0.05 (0.0003531), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” se debe rechazar y el gráfico cuantil cuantil revela que los valores no se ajustan a la recta para una distribución normal.

Conclusión estadística: A pesar del valor de skewness o asimetría cercana a 0; los valores distintos de media, mediana y moda, el valor de p en Shapiro-Wilk; el valor de la curtosis, el histograma y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “Edad” no es normal.

Análisis de normalidad para variable “Proteínas totales”

1. Comparación de media , mediana y moda

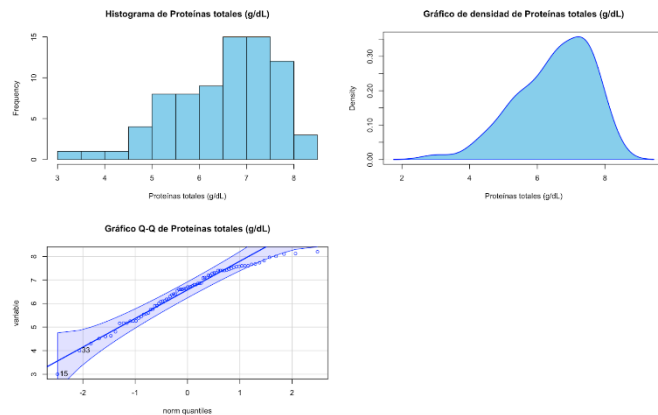
```
### Análisis de Proteínas totales (g/dL) ###
      Mean Mode Median Standard_Deviation  Skewness  Kurtosis
1 6.506104  7.4    6.7          1.09576 -0.7377592  0.1648897
```

2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

```
data: variable
W = 0.95169, p-value = 0.005345
```

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “Proteínas totales”, cuya unidad de medida es g/dL, se puede observar que los valores media (6.51 g/dL), mediana (6.7 g/dL) y moda (7.4 g/dL) son similares, así como que el valor de asimetría (“skewness”) es cercano a 0 (-0.74), ambas características siendo indicadores de una distribución de tipo normal. Sin embargo, el valor de curtosis o apuntalamiento es muy bajo para sugerir una distribución normal gaussiana (0.16), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable nos revela una asimetría hacia la izquierda y en el gráfico de densidad también observamos que los datos no se distribuyen en forma de campana de Gauss. Finalmente, observamos que el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es menor a 0.05 (0.005345), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” se debe rechazar y el gráfico cuantil cuantil revela que en los extremos de la distribución existen diversos valores que no se ajustan a la recta para una distribución normal.

Conclusión estadística: A pesar de los valores similares de media, mediana y moda; así como del valor de skewness o asimetría cercana a 0; el valor de p en Shapiro-Wilk, el valor de la curtosis, el histograma y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “Proteínas totales (g/dL)” no es normal.

Análisis de normalidad para variable "Albúmina"

1. Comparación de media , mediana y moda

Análisis de Albúmina (g/dL)

	Mean	Mode	Median	Standard_Deviation	Skewness	Kurtosis
1	3.914416	4.1	4.1	0.6316322	-0.6364868	-0.213634

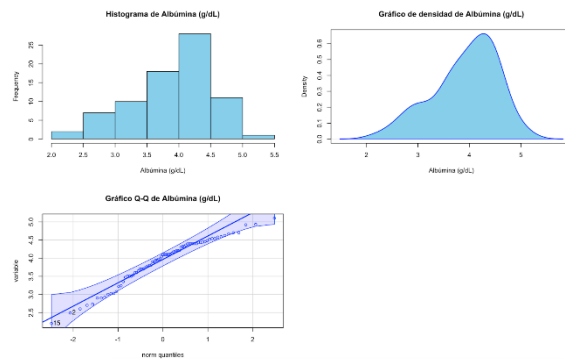
2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

data: variable

W = 0.95727, p-value = 0.01118

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable "Albúmina", cuya unidad de medida es g/dL, se puede observar que los valores media (3.91 g/dL), mediana (4.1 g/dL) y moda (4.1 g/dL) son similares, así como que el valor de asimetría ("skewness") es cercano a 0 (-0.64), ambas características siendo indicadores de una distribución de tipo normal. Sin embargo, el valor de curtosis o apuntalamiento es muy bajo para sugerir una distribución normal gaussiana

(-0.21), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable nos revela una ligera asimetría hacia la izquierda y en el gráfico de densidad también observamos que los datos no se distribuyen en forma de campana de Gauss. Finalmente, observamos que el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es menor a 0.05 (0.01118), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” se debe rechazar y el gráfico cuantil cuantil revela que en la distribución existen diversos valores que no se ajustan a la recta para una distribución normal.

Conclusión estadística: A pesar de los valores similares de media, mediana y moda; así como del valor de skewness o asimetría cercana a 0; el valor de p en Shapiro-Wilk, el valor de la curtosis, el histograma y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “Albúmina (g/dL)” no es normal.

Análisis de normalidad para variable “TGO”

1. Comparación de media , mediana y moda

```
### Análisis de tgo (U/I) ###
      Mean Mode Median Standard_Deviation Skewness Kurtosis
1 63.83117   33    35          109.6269 5.258689 31.07794
```

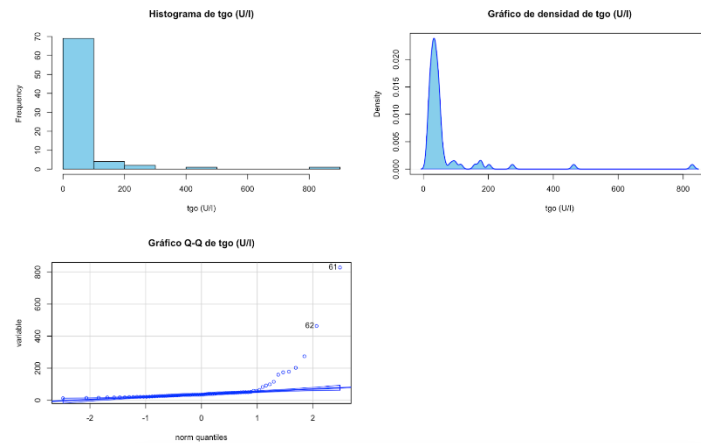
2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

data: variable

W = 0.38659, p-value = 2.553e-16

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “tgo”, cuya unidad de medida es U/I, se puede observar que los valores media (63.83 U/I), mediana (35 U/I) y moda (33 U/I) no son similares ni cercanos. El valor de asimetría (“skewness”) es lejano a 0 (5.26) y el valor de curtosis o apuntalamiento es muy alto como para sugerir una distribución normal gaussiana (31), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable nos revela una marcada asimetría hacia la derecha y en el gráfico de densidad también observamos que los datos no se distribuyen en forma de campana de Gauss. Finalmente, observamos que el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es menor a 0.05 ($2.553e-16$), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” se debe rechazar y el gráfico cuantil cuantil revela que en la distribución existen diversos valores que no se ajustan a la recta para una distribución normal, sobre todo aquellos que se concentran al extremo superior de la recta, el cual presenta dos outliers.

Conclusión estadística: Los valores de la media, mediana y moda son distintos; los valores de skewness y curtosis son muy elevados, el valor de p en Shapiro-Wilk < 0.05 , y el histograma, el gráfico de densidad y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “tgo (U/I)” no es normal.

Análisis de normalidad para variable "TGP"

1. Comparación de media , mediana y moda

Análisis de TGP (U/I)

	Mean	Mode	Median	Standard_Deviation	Skewness	Kurtosis
1	115.3052	48	60	145.1661	2.335751	4.868612

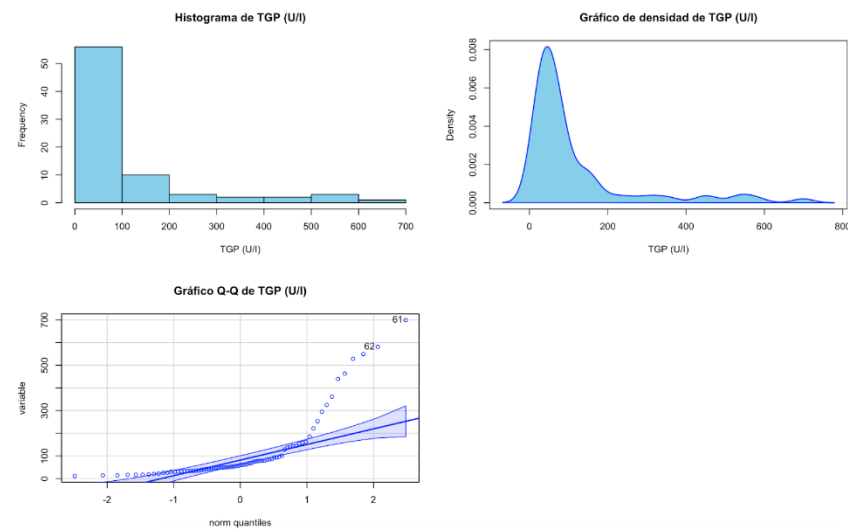
2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

data: variable

W = 0.65154, p-value = 3.153e-12

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “TGP”, cuya unidad de medida es U/l, se puede observar que los valores media (115.31 U/l), mediana (60 U/l) y moda (48 U/l) no son similares ni cercanos. El valor de asimetría (“skewness”) es lejano a 0 (2.34) y el valor de curtosis o apuntalamiento es alto como para sugerir una distribución normal gaussiana (4.87), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable nos revela una marcada asimetría hacia la derecha y en el gráfico de densidad también observamos que los datos no se distribuyen en forma de campana de Gauss. Finalmente, el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es menor a 0.05 (3.153e-12), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” se debe rechazar y el gráfico cuantil cuantil revela que en la distribución existen diversos valores que no se ajustan a la recta para una distribución normal.

Conclusión estadística: Los valores de la media, mediana y moda distintos; los valores de skewness y curtosis elevados, el valor de p en Shapiro-Wilk < 0.05, y el histograma, el gráfico de densidad y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “TGP (U/l)” no es normal.

Análisis de normalidad para variable “Bilirrubina total”

1. Comparación de media , mediana y moda

```
### Análisis de Bilirrubina total (mg/dL) ###
      Mean Mode Median Standard_Deviation Skewness Kurtosis
1 1.777922   1  1.19          1.725181 2.548178 6.639713
```

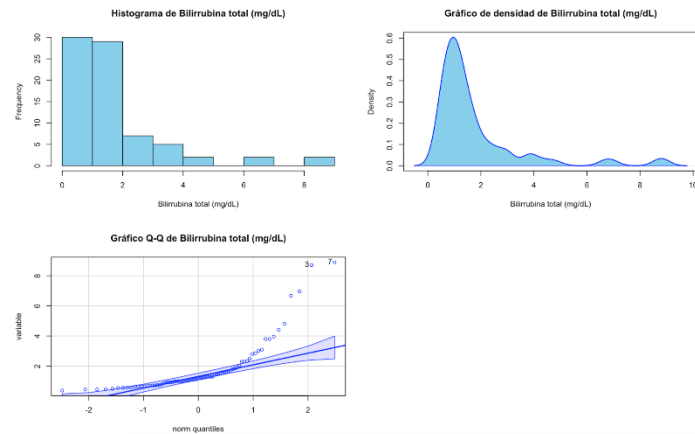
2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

data: variable

W = 0.67251, p-value = 8.095e-12

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “Bilirrubina total”, cuya unidad de medida es mg/dL, se puede observar que los valores media (1.78 mg/dL), mediana (1.19 mg/dL) y moda (1 mg/dL) son cercanos. El valor de asimetría (“skewness”) es lejano a 0 (2.55) y el valor de curtosis o apuntalamiento es alto como para sugerir una distribución normal gaussiana (6.64), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable nos revela una marcada asimetría hacia la derecha y en el gráfico de densidad también observamos que los datos no se distribuyen en forma de campana de Gauss. Finalmente, el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es menor a 0.05 (8.095e-12), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” se debe rechazar y el gráfico cuantil cuantil revela que en la distribución existen diversos valores que no se ajustan a la recta para una distribución normal.

Conclusión estadística: A pesar de los valores similares de media, mediana y moda; los valores de skewness y curtosis elevados, el valor de p en Shapiro-Wilk <0.05 , el histograma, el gráfico de densidad y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “Bilirrubina total (mg/dL)” no es normal.

Análisis de normalidad para variable “Bilirrubina directa”

1. Comparación de media , mediana y moda

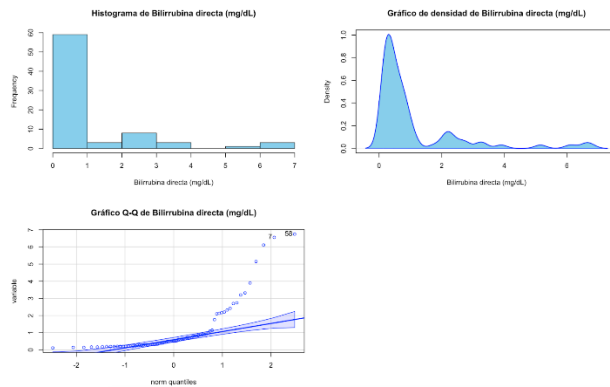
```
### Análisis de Bilirrubina directa (mg/dL) ###  
Mean Mode Median Standard_Deviation Skewness Kurtosis  
1 1.087143 0.2 0.51 1.464364 2.437295 5.654605
```

2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

data: variable
W = 0.63837, p-value = 1.78e-12

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “Bilirrubina directa”, cuya unidad de medida es mg/dL, se puede observar que los valores media (1.09 mg/dL), mediana (0.51 mg/dL) y moda (0.2 mg/dL) son cercanos. El valor de asimetría (“skewness”) es lejano a 0 (2.44) y el valor de curtosis o apuntalamiento es alto como para sugerir una distribución normal gaussiana (5.66), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable nos revela una marcada asimetría hacia la derecha y en el gráfico de densidad también observamos que los datos no se distribuyen en forma de campana de Gauss. Finalmente, el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es menor a 0.05 (1.78e-12), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” se debe rechazar y el gráfico cuantil cuantil revela que en la distribución existen diversos valores que no se ajustan a la recta para una distribución normal.

Conclusión estadística: A pesar de los valores similares de media, mediana y moda; los valores de skewness y curtosis elevados, el valor de p en Shapiro-Wilk < 0.05, el histograma, el gráfico de densidad y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “Bilirrubina directa(mg/dL)” no es normal.

Análisis de normalidad para variable “Bilirrubina indirecta”

1. Comparación de media , mediana y moda

```
### Análisis de Bilirrubina indirecta (mg/dL) ###
      Mean Mode Median Standard_Deviation Skewness Kurtosis
1 0.6914286 0.6    0.6          0.4361003 2.114436 5.952052
```

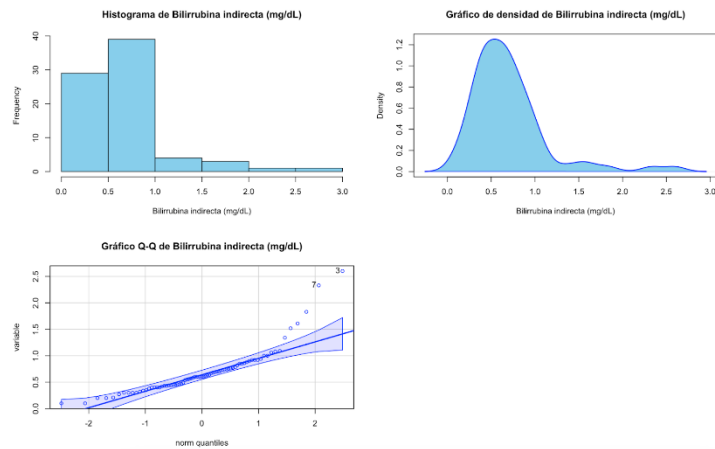
2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

data: variable

W = 0.81427, p-value = 1.933e-08

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “Bilirrubina indirecta”, cuya unidad de medida es mg/dL, se puede observar que los valores media (0.69 mg/dL), mediana (0.6 mg/dL) y moda (0.6 mg/dL) son cercanos. El valor de asimetría (“skewness”) es lejano a 0 (2.11) y el valor de curtosis o apuntalamiento es alto como para sugerir una distribución normal gaussiana (5.95), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable nos revela una marcada asimetría hacia la derecha y en el gráfico de densidad también observamos que los datos no se distribuyen en forma de campana de Gauss. Finalmente, el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es menor a 0.05 (1.933e-08), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” se debe rechazar y el gráfico cuantil cuantil revela que en la distribución existen diversos valores que no se ajustan a la recta para una distribución normal.

Conclusión estadística: A pesar de los valores similares de media, mediana y moda; los valores de skewness y curtosis elevados, el valor de p en Shapiro-Wilk < 0.05, el histograma, el gráfico de densidad y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “Bilirrubina indirecta(mg/dL)” no es normal.

Análisis de normalidad para variable "Fosfatasa alcalina"

1. Comparación de media , mediana y moda

Análisis de Fosfatasa alcalina (U/I)

	Mean	Mode	Median	Standard_Deviation	Skewness	Kurtosis
1	199.1688	84	140	226.7888	4.241639	19.41666

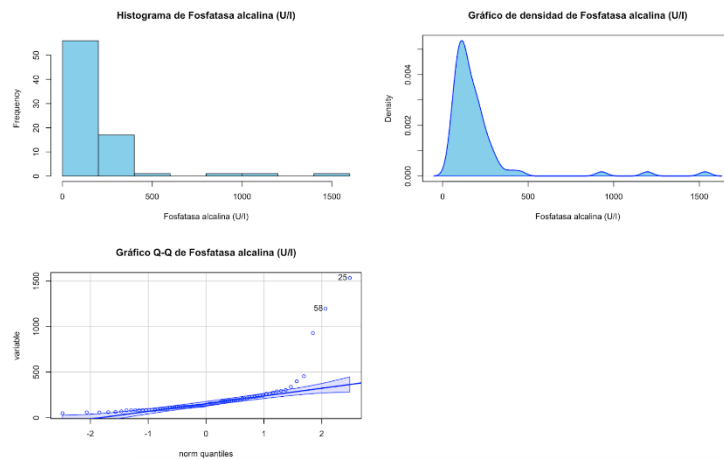
2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

data: variable

W = 0.49383, p-value = 7.426e-15

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “Fosfatasa alcalina”, cuya unidad de medida es U/l, se puede observar que los valores media (199.17 U/l), mediana (140 U/l) y moda (84 U/l) no son cercanos. El valor de asimetría (“skewness”) es lejano a 0 (4.24) y el valor de curtosis o apuntalamiento es demasiado alto como para sugerir una distribución normal gaussiana (19.42), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable nos revela una marcada asimetría hacia la derecha y en el gráfico de densidad también observamos que los datos no se distribuyen en forma de campana de Gauss. Finalmente, el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es menor a 0.05 (7.426e-15), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” se debe rechazar y el gráfico cuantil cuantil también revela que en la distribución existen diversos valores que no se ajustan a la recta para una distribución normal.

Conclusión estadística: Los valores distintos de media, mediana y moda; los valores de skewness y curtosis elevados, el valor de p en Shapiro-Wilk < 0.05, el histograma, el gráfico de densidad y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “Fosfatasa alcalina (U/l)” no es normal.

Análisis de normalidad para variable “Globulina”

1. Comparación de media , mediana y moda

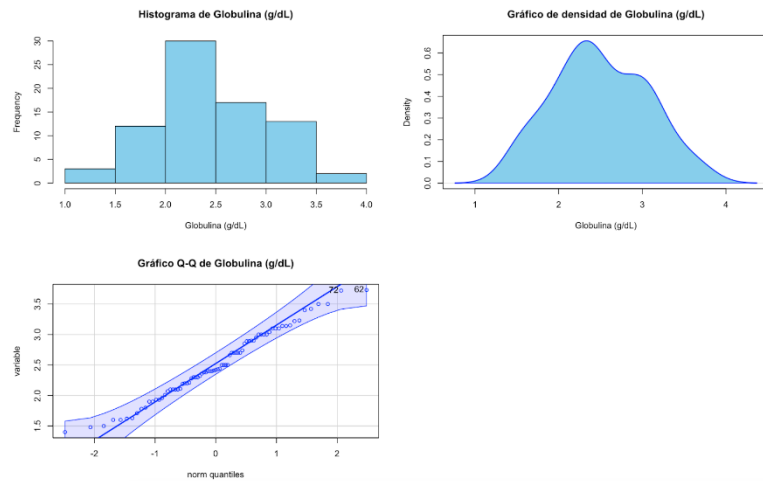
```
### Análisis de Globulina (g/dL) ###
      Mean Mode Median Standard_Deviation  Skewness  Kurtosis
1 2.498961  2.7   2.42           0.5634681  0.1135169 -0.6746596
```

2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

```
data: variable
W = 0.98228, p-value = 0.3594
```

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “Globulina”, cuya unidad de medida es g/dL, se puede observar que los valores media (2.50 g/dL), mediana (2.42 g/dL) y moda (2.7 g/dL) son similares, así como que el valor de asimetría (“skewness”) es cercano a 0 (0.11), ambas características siendo indicadores de una distribución de tipo normal. Sin embargo, el valor de curtosis o apuntalamiento es muy bajo para sugerir una distribución normal gaussiana (-0.68), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable nos revela una ligera asimetría hacia la derecha y en el gráfico de densidad observamos que los datos no se distribuyen en forma de campana de Gauss. Finalmente, observamos que el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es mayor a 0.05 (0.3594), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” no se debe rechazar pero el gráfico cuantil cuantil revela que en los extremos de la distribución existen diversos valores que no se ajustan a la recta para una distribución normal.

Conclusión estadística: A pesar de los valores similares de media, mediana y moda; así como del valor de skewness o asimetría cercana a 0 y el valor de p en Shapiro-Wilk ; el valor de la curtosis y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “Globulina (g/dL)” no es normal.

Análisis de normalidad para variable "Creatinina"

1. Comparación de media , mediana y moda

Análisis de Creatinina (g/dL)

	Mean	Mode	Median	Standard_Deviation	Skewness	Kurtosis
1	0.8975325	0.84	0.89	0.311774	0.4504302	-0.01645069

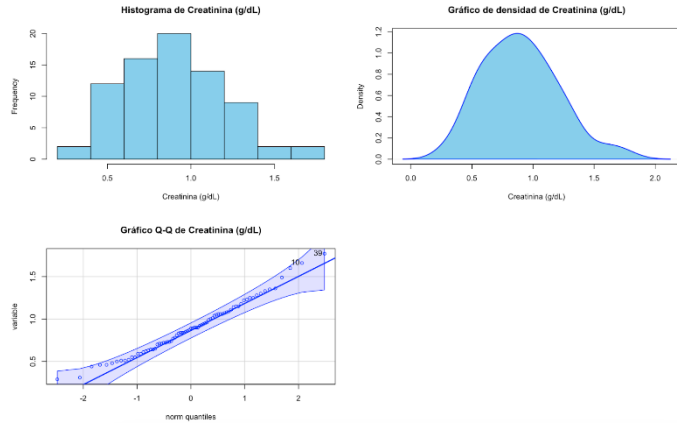
2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

data: variable

W = 0.98134, p-value = 0.3181

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “Creatinina”, cuya unidad de medida es g/dL, se puede observar que los valores media (0.90 g/dL), mediana (0.89 g/dL) y moda (0.84 g/dL) son similares, así como que el valor de asimetría (“skewness”) es cercano a 0 (0.45), ambas características siendo indicadores de una distribución de tipo normal. Sin embargo, el valor de curtosis o apuntalamiento es muy bajo para sugerir una distribución normal gaussiana (-0.02), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable nos revela asimetría hacia la derecha y en el gráfico de densidad observamos que los datos no se distribuyen en forma de campana de Gauss. Finalmente, observamos que el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es mayor a 0.05 (0.3181), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” no se debe rechazar pero el gráfico cuantil cuantil revela que en los extremos de la distribución existen diversos valores que no se ajustan a la recta para una distribución normal.

Conclusión estadística: A pesar de los valores similares de media, mediana y moda; así como del valor de skewness o asimetría cercana a 0 y el valor de p en Shapiro-Wilk ; el valor de la curtosis y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “Creatinina (g/dL)” no es normal.

Análisis de normalidad para variable “Úrea”

1. Comparación de media , mediana y moda

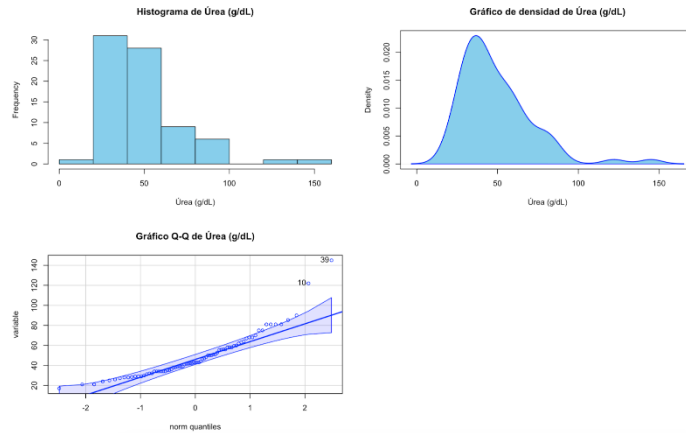
```
### Análisis de Úrea (g/dL) ###
      Mean Mode Median Standard_Deviation Skewness Kurtosis
1 48.91143   34    43          22.15954 1.668221 4.170059
```

2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

```
data: variable
W = 0.87344, p-value = 1.596e-06
```


3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “Úrea”, cuya unidad de medida es g/dL, se puede observar que los valores media (48.91 g/dL), mediana (43 g/dL) y moda (34 g/dL) no son similares entre sí, así como que el valor de asimetría (“skewness”) no es cercano a 0 (1.67). De igual forma, el valor de curtosis o apuntalamiento es muy alto para sugerir una distribución normal gaussiana (4.17), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable nos revela una marcada asimetría hacia la derecha y en el gráfico de densidad observamos que los datos no se distribuyen en forma de campana de Gauss. Finalmente, observamos que el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es menor a 0.05 (1.596e-06), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” se debe rechazar y el gráfico cuantil cuantil revela que en los extremos de la distribución existen diversos valores que no se ajustan a la recta para una distribución normal.

Conclusión estadística: Los valores similares de media, mediana y moda, el valor de skewness o asimetría, el valor de p en Shapiro-Wilk, el valor de la curtosis y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “Úrea (g/dL)” no es normal.

Análisis de normalidad para variable "Glucosa"

1. Comparación de media , mediana y moda

Análisis de Glucosa (g/dL)

	Mean	Mode	Median	Standard_Deviation	Skewness	Kurtosis
1	109.6623	98	99	44.07339	3.184122	15.15236

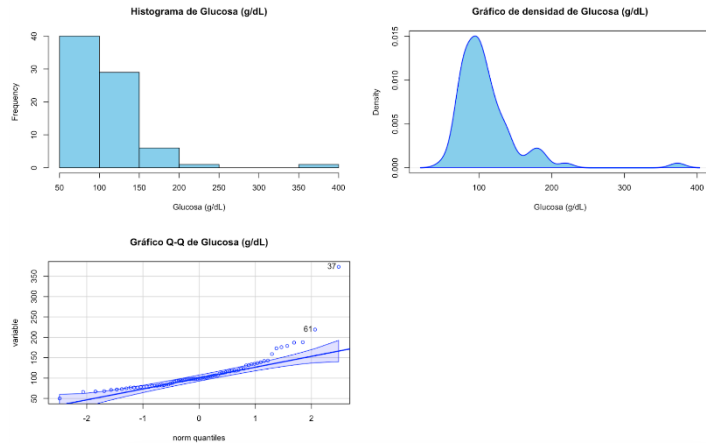
2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

data: variable

W = 0.7291, p-value = 1.291e-10

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “Glucosa”, cuya unidad de medida es g/dL, se puede observar que los valores media (109.66 g/dL), mediana (99 g/dL) y moda (98 g/dL) no son similares entre sí, así como que el valor de asimetría (“skewness”) no es cercano a 0 (3.18). De igual forma, el valor de curtosis o apuntalamiento es muy alto para sugerir una distribución normal gaussiana (15.15), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable nos revela una marcada asimetría hacia la derecha y en el gráfico de densidad observamos que los datos no se distribuyen en forma de campana de Gauss. Finalmente, observamos que el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es menor a 0.05 (1.291e-10), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” se debe rechazar y el gráfico cuantil cuantil revela que en los extremos de la distribución existen diversos valores que no se ajustan a la recta para una distribución normal.

Conclusión estadística: Los valores distintos de media, mediana y moda, el valor de skewness o asimetría, el valor de p en Shapiro-Wilk, el valor de la curtosis y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “Glucosa (g/dL)” no es normal.

Análisis de normalidad para variable “Hemoglobina”

1. Comparación de media , mediana y moda

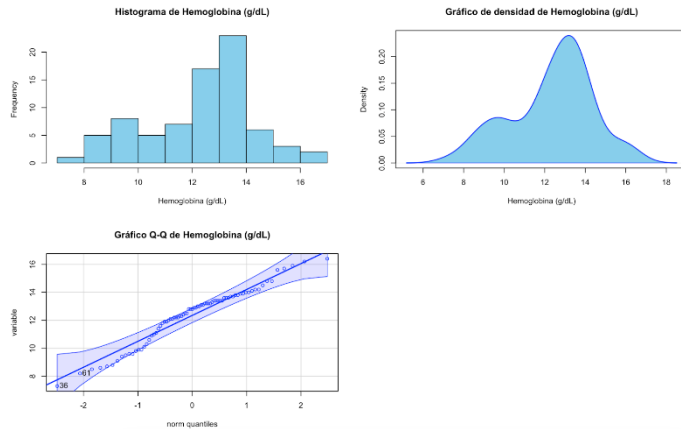
```
### Análisis de Hemoglobina (g/dL) ###  
      Mean Mode Median Standard_Deviation  Skewness  Kurtosis  
1 12.36104 13.4  12.8          2.007627 -0.4532082 -0.2676359
```

2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

```
data: variable  
W = 0.96061, p-value = 0.01759
```

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “Hemoglobina”, cuya unidad de medida es g/dL, se puede observar que los valores media (12.36 mg/dL), mediana (12.8 mg/dL) y moda (13.4 mg/dL) son similares, así como que el valor de asimetría (“skewness”) es cercano a 0 (-0.45), ambas características siendo indicadores de una distribución de tipo normal. Sin embargo, el valor de curtosis o apuntalamiento es muy bajo para sugerir una distribución normal gaussiana (-0.27), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable nos revela una ligera asimetría hacia la izquierda y en el gráfico de densidad también observamos que los datos no se distribuyen en forma de campana de Gauss. Finalmente, observamos que el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es menor a 0.05 (0.01759), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” se debe rechazar y el gráfico cuantil cuantil revela que en la distribución existen diversos valores que no se ajustan a la recta para una distribución normal.

Conclusión estadística: A pesar de los valores similares de media, mediana y moda; así como del valor de skewness o asimetría cercana a 0; el valor de p en Shapiro-Wilk, el valor de la curtosis, el histograma y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “Hemoglobina (mg/dL)” no es normal.

Análisis de normalidad para variable "Hematocrito"

1. Comparación de media , mediana y moda

Análisis de Hematocrito (%)

	Mean	Mode	Median	Standard_Deviation	Skewness	Kurtosis
1	36.13117	35.1	36.8	5.664484	-0.4176951	-0.2817993

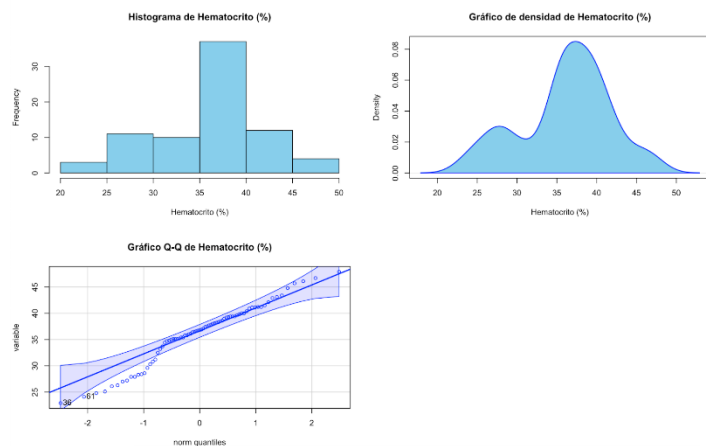
2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

data: variable

W = 0.96436, p-value = 0.02953

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “Hematocrito”, cuya unidad de medida es %, se puede observar que los valores media (36.13%), mediana (36.8%) y moda (35.1%) son similares, así como que el valor de asimetría (“skewness”) es cercano a 0 (-0.42), ambas características siendo indicadores de una distribución de tipo normal. Sin embargo, el valor de curtosis o apuntalamiento es muy bajo para sugerir una distribución normal gaussiana (-0.28), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable nos revela asimetría hacia la izquierda y en el gráfico de densidad también observamos que los datos no se distribuyen en forma de campana de Gauss. Finalmente, observamos que el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es menor a 0.05 (0.02953), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” se debe rechazar y el gráfico cuantil cuantil revela que en la distribución existen diversos valores que no se ajustan a la recta para una distribución normal.

Conclusión estadística: A pesar de los valores similares de media, mediana y moda; así como del valor de skewness o asimetría cercana a 0; el valor de p en Shapiro-Wilk, el valor de la curtosis, el histograma y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “Hematocrito %” no es normal.

Análisis de normalidad para variable “Plaquetas”

1. Comparación de media , mediana y moda

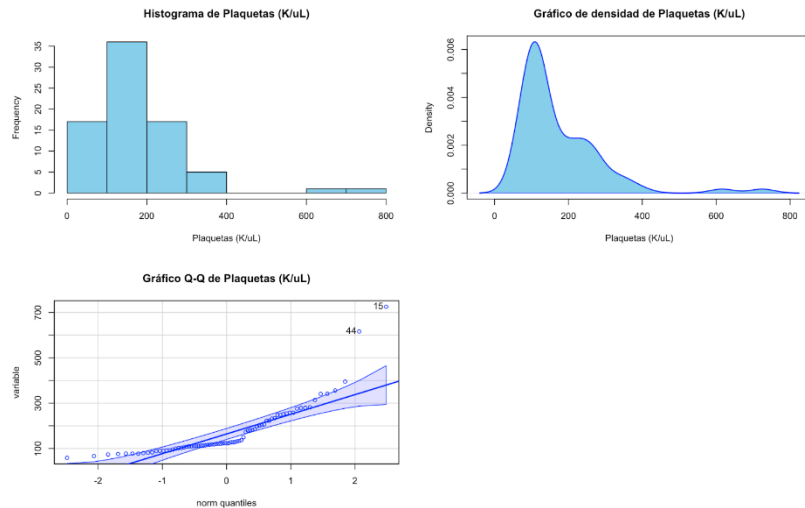
```
### Análisis de Plaquetas (K/uL) ###
      Mean Mode Median Standard_Deviation Skewness Kurtosis
1 173.0909   78   124          114.2032 2.443385 7.905609
```

2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

```
data: variable
W = 0.74884, p-value = 3.716e-10
```

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “Plaquetas”, cuya unidad de medida es K/uL, se puede observar que los valores media (173.09 K/uL), mediana (124 K/uL) y moda (78 K/uL) no son similares, así como que el valor de asimetría (“skewness”) es lejano a 0 (2.44). Adicionalmente, el valor de curtosis o apuntalamiento es muy alto como para sugerir una distribución normal gaussiana (7.91), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable nos revela asimetría hacia la izquierda y en el gráfico de densidad también observamos que los datos no se distribuyen en forma de campana de Gauss. Finalmente, observamos que el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es menor a 0.05 (3.716e-10), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” se debe rechazar y el gráfico cuantil cuantil revela que en la distribución existen diversos valores que no se ajustan a la recta para una distribución normal.

Conclusión estadística: Los valores distintos de media, mediana y moda; así como del valor de skewness o asimetría lejana a 0, el valor de p en Shapiro-Wilk, el valor de la curtosis, el histograma y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “Plaquetas K/uL” no es normal.

Análisis de normalidad para variable “Leucocitos”

1. Comparación de media , mediana y moda

```
### Análisis de Leucocitos (K/uL) ###  
      Mean Mode Median Standard_Deviation Skewness Kurtosis  
1 6.497532  5.8    5.8          4.662868 5.869492 41.22159
```

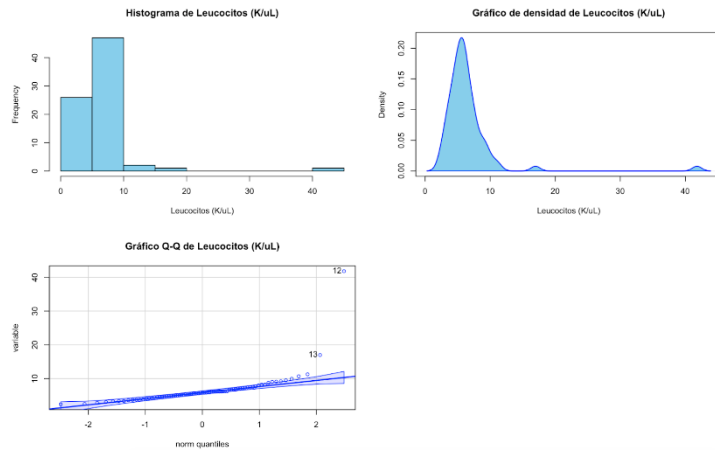
2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

data: variable

W = 0.47919, p-value = 4.553e-15

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “Leucocitos”, cuya unidad de medida es K/uL, se puede observar que los valores media (6.50 K/uL), mediana (5.8 K/uL) y moda (5.8 K/uL) son similares entre sí y que el valor de asimetría (“skewness”) no es cercano a 0 (5.87). De igual forma, el valor de curtosis o apuntalamiento es muy alto para sugerir una distribución normal gaussiana (41.22), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable nos revela una marcada asimetría hacia la derecha y en el gráfico de densidad observamos que los datos no se distribuyen en forma de campana de Gauss. Finalmente, observamos que el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es menor a 0.05 (4.553e-15), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” se debe rechazar y el gráfico cuantil cuantil revela que en los extremos de la distribución existen diversos valores que no se ajustan a la recta para una distribución normal.

Conclusión estadística: A pesar de los valores similares de media, mediana y moda; el valor de skewness elevado; el valor de p en Shapiro-Wilk, el valor de la curtosis, el histograma y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “Leucocitos K/uL” no es normal.

Análisis de normalidad para variable “Linfocitos”

1. Comparación de media , mediana y moda

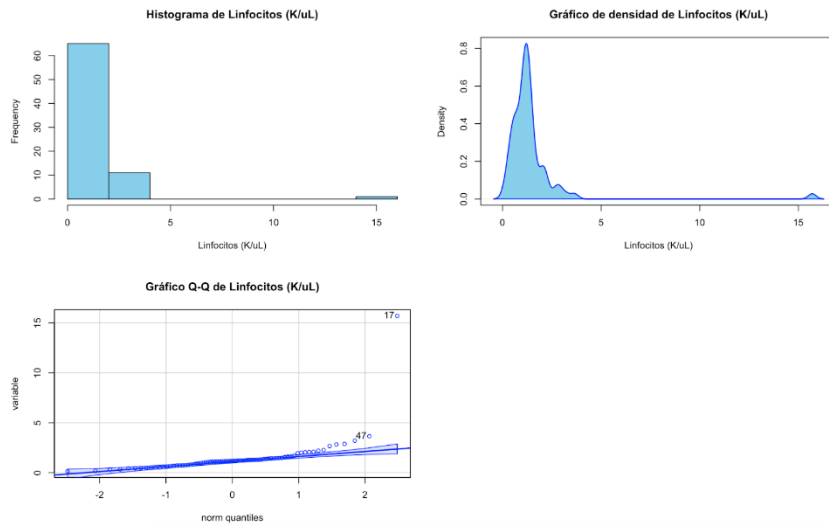
```
### Análisis de Linfocitos (K/uL) ###  
      Mean Mode Median Standard_Deviation Skewness Kurtosis  
1 1.432338 0.72   1.18           1.781115 6.826682 51.97657
```

2. Prueba de Shapiro- Wilk

Shapiro-Wilk normality test

```
data: variable  
W = 0.38535, p-value = 2.462e-16
```

3. Histograma, Gráfico de densidad y Gráfico cuantil- cuantil



Con respecto a la variable “Linfocitos”, cuya unidad de medida es K/uL, se puede observar que los valores media (1.43 K/uL), mediana (1.18 K/uL) y moda (0.72 K/uL) son similares entre sí y que el valor de asimetría (“skewness”) no es cercano a 0 (6.83). De igual forma, el valor de curtosis o apuntalamiento es muy alto para sugerir una distribución normal gaussiana (51.98), donde el valor debería aproximarse al valor de 3. De igual forma, el histograma de la variable nos revela una marcada asimetría hacia la derecha y en el gráfico de densidad observamos que los datos no se distribuyen en forma de campana de Gauss. Finalmente, observamos que el valor de p de la prueba de Shapiro Wilk para definir normalidad es menor a 0.05 (2.462e-16), lo cual sugiere que la hipótesis nula “La distribución de la muestra de esta variable es normal” se debe rechazar y el gráfico cuantil cuantil revela que en los extremos de la distribución existen diversos valores que no se ajustan a la recta para una distribución normal.

Conclusión estadística: A pesar de los valores similares de media, mediana y moda; el valor de skewness elevado; el valor de p en Shapiro-Wilk, el valor de la curtosis, el histograma y el gráfico cuantil-cuantil evidencian que la distribución de la variable “Linfocitos K/uL” no es normal.

Anexo 3. Resultados obtenidos tras correr la función de correlación entre variables independientes en el programa R.

Variable Independiente 1	Variable independiente 2	Valor de correlación
Bilirrubina directa	Bilirrubina total	0.9755201
Bilirrubina directa	Fosfatasa alcalina	0.4245949
Hematocrito	Proteínas totales	0.4898562
TGO	TGP	0.8070982
Hematocrito	Hemoglobina	0.8891687
Proteínas totales	Hemoglobina	0.4778694
Hematocrito	Albumina	0.5266550
Proteínas totales	Albumina	0.7621107
Hemoglobina	Albumina	0.4924557
TGO	Glucosa	0.4158881
TGP	Glucosa	0.4803195
Proteínas totales	Globulina	0.6406426
Albumina	Globulina	0.4574551
Bilirrubina directa	Bilirrubina indirecta	0.5071738
Bilirrubina total	Bilirrubina indirecta	0.6842506
Urea	Creatinina	0.7728214

Anexo 4. Valores-t del modelo estadístico planteado teniendo en cuenta todas las variables independientes significativas

Coefficientes	Valor estimado	Error standard	Valor t	/t/
Tiempo de trasplante	-0.193793	0.119455	-1.622	0.10930
Sexo	-0.620003	0.885337	-0.700	0.48609
Edad	-0.075345	0.031309	-2.407	0.01879 *
TGO	0.006572	0.003437	1.912	0.06003 .
Bilirrubina directa	-0.23667	0.269811	-0.877	0.38344
Urea	-0.006051	0.017898	-0.338	0.73631
Hematocrito	0.093011	0.075665	1.229	0.22315
Plaquetas	0.002270	0.003538	0.641	0.52334
Leucocitos	-0.136482	0.080463	-1.696	0.09436 .
Linfocitos	0.006813	0.197455	0.035	0.97257
Códigos de significancia:				
0 "****" 0.001 "***" 0.01 "**" 0.05 "." 0.1 "" 1				

Anexo 5. *Valores-t del modelo estadístico planteado teniendo en cuenta las variables independientes con valores-t más significativos*

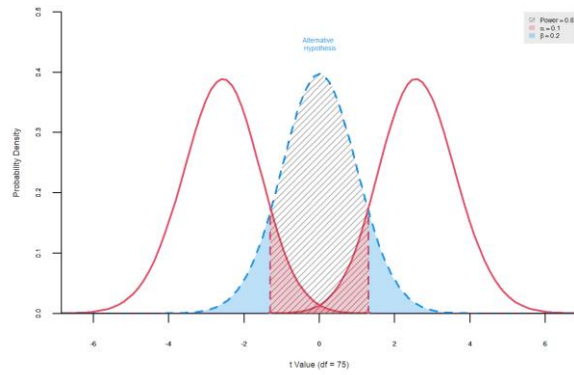
Coeficientes	Valor estimado	Error standard	Valor t	/t/
Tiempo de trasplante	-0.270052	0.109254	-2.472	0.01571 *
Edad	-0.053162	0.026833	-1.981	0.05124 .
TGO	0.005921	0.003341	1.772	0.08039 .
Hematocrito	0.094397	0.062445	1.512	0.13481
Códigos de significancia:				
0 "****" 0.001 "***" 0.01 "**" 0.05 "." 0.1 "" 1				

Anexo 6. *Valores-t de modelo estadístico final.*

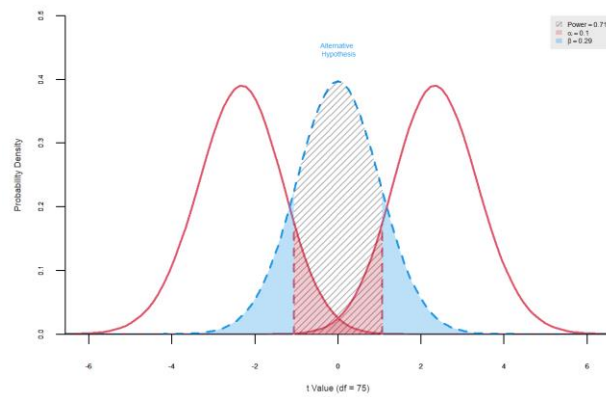
Coeficientes	Valor estimado	Error standard	Valor t	/t/
Tiempo de trasplante	-0.242870	0.101956	-2.382	0.02010 *
Sexo	0.293521	0.751690	0.390	0.69744
Edad	-0.051370	0.026352	-1.949	0.05551 .
TGO	0.007017	0.002873	2.443	0.01726 *
Bilirrubina directa	-0.145413	0.227501	-0.639	0.52492
Urea	-0.005832	0.015144	-0.385	0.70142
Hematocrito	0.095479	0.065040	1.468	0.14685
Plaquetas	0.001899	0.002982	0.637	0.52654
Leucocitos	-0.147717	0.067384	-2.192	0.03190 *
Linfocitos	-0.029580	0.166995	-0.177	0.85995
Códigos de significancia:				
0 "****" 0.001 "***" 0.01 "**" 0.05 "." 0.1 "" 1				

Anexo 7. Gráficas y valores de potencia obtenidos para las variables que mostraron relación con la variable dependiente

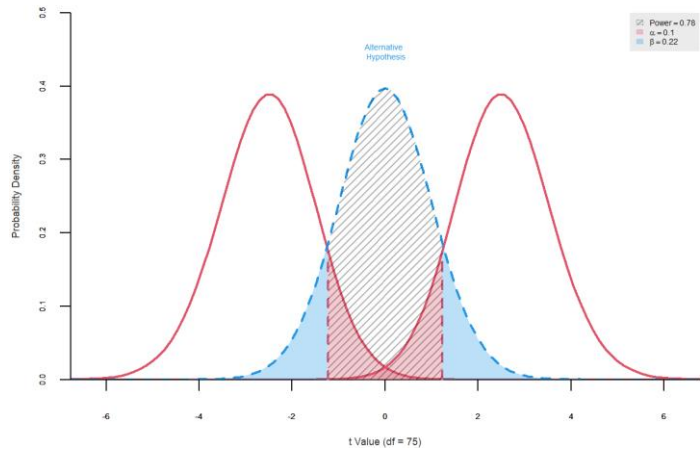
1. Tiempo de Trasplante



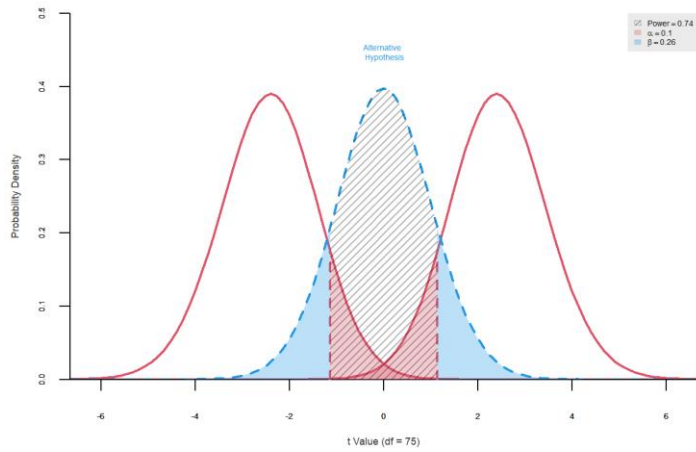
2. Edad



3. TGO



4. Hematocrito



5. Leucocitos

