

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**



**USO DE TACROLIMUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
TRASPLANTADOS RENALES DEL HOSPITAL EXEQUIEL
GONZÁLEZ CORTÉS**

Informe final de Internado en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica para optar
al Título de Químico Farmacéutico

CRISTINA MACARENA GÁLVEZ ROJAS

**Directoras
Prof. Dra. Marcela Jirón
Prof. Dra. Elena Vega
Universidad de Chile**

**Co-Director
QF. Andrea Campos
Hospital Exequiel González Cortés**

**Santiago, Chile
2015**

DEDICATORIA

“Life is like riding a bicycle. To keep your balance, you must keep moving.” Albert Einstein

A mis padres Pablo y Cristina por todo su amor y paciencia

A mis hermanos Paulina, Pablo y Pabla por motivarme a ser mejor cada día

A Benjamín por creer en mí en cada momento

AGRADECIMIENTOS

A mis profesoras Marcela Jirón y Elena Vega por permitirme realizar mi trabajo final y por ser mi guía durante todo este periodo.

Al equipo de la Unidad de Farmacia ambulatoria del Hospital Dr. Exequiel González Cortés, a mi tutora, Andrea Campos por su preocupación y entrega desinteresada de conocimientos, a Viviana Flores por comprometerse con todo mi proceso dentro de la farmacia y a Patricia Carrasco junto con todo el equipo por darme las facilidades para el desarrollo de mi trabajo.

A los niños y padres que participaron en este estudio, por su dedicación, entrega y cariño durante todo el proceso.

A mi familia, en especial a mi madrina Roxana, por su energía y optimismo contagioso que han sido fundamentales en el proceso de escribir este trabajo.

A la Manada porque son y serán mi familia en Santiago, a Patricio por arrastrarme y motivarme en los laboratorios y ramos indeseados, a David por ser mi partner desde que nos conocimos y en especial a Katy por ser mi mejor compañía siempre que lo he necesitado.

A cada persona que con una sonrisa, gesto y amor permitió que pudiera llegar a cumplir este sueño.

ABREVIATURAS

HEGC: Hospital Dr. Exequiel González Cortés.

IS: Inmunosupresor.

Cpl tac: Concentraciones plasmáticas de tacrolimus.

ERCT: Enfermedad Renal Crónica Terminal.

VFG: Velocidad de filtración Glomerular.

INDICE GENERAL

DEDICATORIA.....	i
AGRADECIMIENTOS	ii
ABREVIATURAS.....	iii
INDICE GENERAL	iv
INDICE DE TABLAS	vii
INDICE DE GRAFICOS	viii
SUMMARY	ix
RESUMEN	xi
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	8
General.....	8
Específicos	8
METODOLOGÍA.....	9
Tipo de estudio y duración.....	9
Población en estudio	9
Criterios de Selección.....	10
Diseño y Protocolo de Estudio.....	11
Indicadores de Resultados	14
Indicadores de Evolución clínica.....	17
Determinar Carga en Salud	18
Recolección de datos y análisis.....	19
Comité de Ética y confidencialidad de la información.....	19
RESULTADOS.....	20

Pacientes que participaron en el estudio	20
Caracterización de la muestra en estudio.....	20
Factores que alteran los niveles plasmáticos de Tacrolimus	26
Niveles de cumplimiento según diversos métodos de evaluación	29
Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo	30
Evaluación de costos relacionados al incumplimiento de los pacientes trasplantados renales pediátricos del Hospital Dr. Exequiel González Cortes en tratamiento con tacrolimus.....	31
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES.....	40
BIBLIOGRAFÍA	42
ANEXOS	51
ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y PLAN DE ACCIONES CLÍNICAS.....	52
ANEXO 2. FICHA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	53
ANEXO 3. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	54
ANEXO 4. FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO	57
ANEXO 5. CUESTIONARIO MORISKY- GREEN.....	59
ANEXO 6. CUESTIONARIO SMAQ VALIDADO PARA TACROLIMUS	60
ANEXO 7. PLANILLA DE REGISTRO DE DISPENSACIÓN	61
ANEXO 8. ESCALA VISUAL ANÁLOGA DE CUMPLIMIENTO.....	62
ANEXO 9. CONSENTIMIENTO DEL COMITÉ DE ÉTICA PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.....	63
ANEXO 10. LISTADO DE MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES DISPONIBLES EN EL HOSPITAL DR. EXEQUIEL GONZÁLEZ CORTÉS.....	65

ANEXO 11. RESULTADOS DE CUMPLIMIENTO PARA REGISTRO DE DISPENSACIÓN Y EVA.....	66
ANEXO 12. FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL.....	67

INDICE DE TABLAS

	Páginas
Tabla 1. Caracterización socio-demográfica de los pacientes seleccionados y sus cuidadores responsables (n=36).	22
Tabla 2. Caracterización mórbida y farmacológica de los pacientes seleccionados (n=36).	22
Tabla 3. Caracterización socio-demográfica de los pacientes seleccionados (n=36), clasificados como cumplidores e incumplidores.	25
Tabla 4. Indicadores respuesta clínica, número de medicamentos y dosis/día en pacientes cumplidores e incumplidores (n=36) del estudio.	26
Tabla 5. Factores que afectan la farmacocinética de tacrolimus según literatura	27
Tabla 6. Factores presentes en la muestra estudiada que pueden alterar los niveles plasmáticos de tacrolimus (n= 36).	28
Tabla 7. Comparación de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo entre los métodos indirectos para medir cumplimiento y los niveles plasmáticos como referencia.	30
Tabla 9. Costos por carga en salud para pacientes cumplidores e incumplidores en un año (n=36).	31

INDICE DE GRAFICOS

Páginas

Gráfico 1. Comparación de la Velocidad de filtración glomerular promedio de los pacientes agrupados según su cumplimiento (n=36)	26
Gráfico 2. Distribución (%) de pacientes cumplidores e incumplidores según metodos indirectos y directos al finalizar el estudio (n=36)	29

SUMMARY

Use of tacrolimus in renal transplantation of pediatric patients from the Dr.

Exequiel González Cortés Hospital

Renal transplants is the treatment of choice in pediatric patients with end stage renal disease (ESRD). The transplant's success depends on the use of immunosuppressive drugs such as Tacrolimus to prevent graft rejection. Despite having a high immunosuppressive power, tacrolimus has a high inter- and intra-individual variability, along with a narrow therapeutic margin.

The aim of this study was to propose tacrolimus usage and monitoring recommendations in pediatric patients who have undergone renal transplantation.

To start a literature search on the factors that affect plasma concentrations of tacrolimus was performed. A prospective observational study was conducted over six months in the Dr. Exequiel González Cortés Hospital (HEGC), through personal interviews to assess compliance and medical record follow ups of pediatric patients. Direct methods (plasmatic concentration of tacrolimus) and indirect methods (dispensing registration, Morisky-Green, Lunch time (LT), simplified medication adherence questionnaire (SMAQ) and visual analog scale (EVA)) were employed for measuring compliance. The referential method was the plasmatic concentration of tacrolimus. The clinical record follow ups were also used to assess health costs, for measuring the additional costs that the hospital had to afford to cover the expenses of non-compliant patients. This assessment included non-programmed medical consultations, additional creatinine and tacrolimus level exams, hospitalizations and tacrolimus doses.

A total of 47 patients met the selection criteria, 36 of these patients agreed to participate in the study. 21 (58%) patients were male and the average age was 12.9 ± 4.2 years. An average of 4.9 ± 0.94 factors per patient altered the plasmatic concentrations of tacrolimus. At the end of the study 18 (50%) patients were classified as non-compliant according to their plasmatic concentrations of tacrolimus. SMAQ combined with LT turned out to be the most sensitive indirect method for evaluating compliance. Non-compliant patients meant higher costs for the hospital, as higher doses of tacrolimus, more emergency medical consultations and more Creatinine and tacrolimus level exams were needed. The extra cost per non-compliant patient was US\$ 665 per year.

Implementing methods for evaluating tacrolimus compliance, and understanding the factors that affect the drug's levels, helped to identify potentially noncompliant patients. It also allowed to find out different factors (compliance, lunch time, diet, etc) that alter plasmatic concentrations of tacrolimus in the study group. These findings will help in the future to define specific intervention strategies for renal transplant patients of the HEGC who use tacrolimus. Such strategies should focus on improving compliance and reducing the number of factors that alter plasmatic concentrations of tacrolimus.

RESUMEN

Uso de tacrolimus en pacientes pediátricos trasplantados renales del Hospital Exequiel González Cortes

El Trasplante renal es el tratamiento de elección en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). El éxito del trasplante depende del uso de fármacos inmunosupresores, como tacrolimus, para evitar el rechazo del injerto. tacrolimus posee una alta variabilidad inter e intraindividual, junto con un estrecho margen terapéutico a pesar de tener una alta potencia inmunosupresora.

El objetivo de este estudio fue proponer recomendaciones de uso y monitorización de tacrolimus para pacientes pediátricos que han sido sometidos a trasplante renal. Para comenzar se realizó una búsqueda bibliográfica sobre los factores que afectan a las concentraciones plasmáticas de tacrolimus. Se realizó un estudio prospectivo observacional durante 6 meses, mediante entrevistas personales para evaluar cumplimiento y haciendo seguimiento de las fichas médicas de los pacientes pediátricos del Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Los métodos utilizados fueron directos (Cpl tac) e indirectos (registro de dispensación, Morisky- Green, Horario Comidas (HC), simplified medication adherence questionnaire (SMAQ) y escala visual análoga (EVA)). El método utilizado como referencia fue Cpl tac. El seguimiento de la ficha además evaluaba la carga en salud para los pacientes del estudio, evaluando los costos extras de los pacientes incumplidores en términos de consultas médicas no programadas, exámenes extras de creatinina y tacrolimus, hospitalizaciones y dosis de tacrolimus.

Un total de 47 pacientes cumplieron con los criterios de selección; 36 de estos pacientes aceptaron participar en este estudio, 21 (58%) pacientes fueron hombres,

y el promedio de edad fue de $12,9 \pm 4,2$ años. El promedio de factores que puede alterar las Cpl Tac por paciente fue de $4,9 \pm 0,9$ factores. Al término del estudio 18 (50%) pacientes se clasificaron como incumplidores según las Cpl tac. El método combinado SMAQ + HC presentó una mayor sensibilidad para evaluar el cumplimiento al compararlo con los otros métodos utilizados. Los pacientes incumplidores significaron mayores costos para el hospital, al necesitar mayores dosis de tacrolimus, mayor número de consultas médicas de emergencia, mayor número de tomas de niveles de creatinina y tacrolimus. El costo extra por paciente incumplidor por año fue de \$ 407.727 pesos.

La implementación de métodos de evaluación del cumplimiento al tratamiento con tacrolimus así como conocer los factores (cumplimiento, horario de comida, dieta, etc.) que afectan los niveles del medicamento ayudó a identificar a los pacientes potencialmente incumplidores además de conocer los factores presentes en el grupo en estudio, lo que en el futuro ayudará a definir estrategias de intervención específicas para los pacientes trasplantados renales que utilizan tacrolimus del HEGC enfocadas en mejorar el cumplimiento y reducir los factores que alteran las Cpl tac del medicamento.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal (TR) es en la actualidad el tratamiento de elección en pacientes pediátricos con Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT) ya que proporciona mejores oportunidades de salud, crecimiento y desarrollo¹. La ERCT corresponde a la situación clínica derivada de la pérdida de función renal permanente. Además, tiene un carácter progresivo de etiologías múltiples, tanto de carácter congénito y/ o hereditario como adquiridas.

La *National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative US* (NKF-KDOQI) ha propuesto una clasificación de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) en 5 etapas de acuerdo a la velocidad de filtración glomerular (VFG) estimada (Anexo 1)². En la etapa terminal o etapa 5 de la enfermedad, definida por una velocidad de filtración glomerular menor a 15 ml/min, el paciente requiere tratamiento de sustitución renal por diálisis o trasplante³.

La incidencia y prevalencia de la ERCT presenta diferencias sustanciales entre países y el acceso a tratamiento depende del acceso a la salud que existe en cada país⁴. En Estados Unidos, en el año 2011, la prevalencia de la ERCT fue de 1.900 personas por millón de población (pmp) y la incidencia fue de 357 nuevos pacientes pmp⁵, mientras que Finlandia presentó una prevalencia de 700 pmp y una incidencia de 80 pmp⁴.

En Chile, al año 2009, la tasa de prevalencia de ERCT en la población fue de 857 pmp y la tasa de incidencia fue de 165 pmp^{3,6}. Durante dicho año más de 15.000 personas recibieron tratamiento de sustitución renal, cifra que se espera aumente en un 50% en 10 años⁶. Por otra parte, el trasplante renal al año 2012 tuvo una prevalencia 15,6 trasplantes pmp y de los cuales 11,8 trasplantes pmp fueron mediante donante cadavérico (DC)⁷.

En Chile, los pacientes menores de 18 años representan menos del 6% del total de pacientes en lista de espera por un TR, y tienen un promedio de tiempo de espera de 1,9 años versus 2,6 años para los pacientes adultos⁷. Entre Noviembre de 1990 y diciembre del 2012 se han realizado 463 TR en 442 pacientes menores de 18 años⁸. La actividad de trasplante en la población menor de 18 años se ha mantenido constante en la última década, con una tasa anual de 7,9 TR pmp y un promedio de 40 trasplantes por año (13% de los TR anuales).

El trasplante pediátrico se guía bajo el protocolo entregado por la Sociedad Chilena de Nefrología. Este recomienda el trasplante preventivo, o en etapa 3 de ERC, si existiese un donante vivo relacionado, ya que proporciona las mejores expectativas de vida tanto del paciente como el injerto^{3,9}.

El TR ha evolucionado considerablemente en los últimos treinta años gracias a los avances en la técnica quirúrgica y de preservación de órganos. Sin embargo, el éxito y la eficacia dependen en gran medida de que no exista rechazo agudo del

injerto, volviéndose indispensable la utilización de fármacos capaces de controlar la respuesta inmune¹⁰.

El primer trasplante pediátrico se realizó en 1959 entre gemelos idénticos, y el primer agente inmunosupresor (IS) usado fue la azatioprina¹¹. En los años 60's se usaba en conjunto con prednisona (un esteroide), pero presentaban tasas de sobrevivencia muy bajas (50-70%) y muchos efectos adversos, debido a las altas dosis de prednisona utilizadas. Hacia finales de los años 70's se descubrió la ciclosporina, luego de ser probada como antifúngico, la cual revolucionó el campo de los trasplantes ya que presentaba en los pacientes una sobrevivencia entre un 75-85% después del año post trasplante. Finalmente, entre 1980 y 1990 se introducen los agentes inmunosupresores que más se utilizan actualmente tacrolimus y ácido micofenólico^{10,12}.

El medicamento tacrolimus es un macrólido aislado del *Streptomyces tsukubaensis*. Sus propiedades inmunosupresoras fueron reconocidas en 1984 y posteriormente apoyadas por diversos estudios^{13,14}. Tacrolimus puede administrarse por vía intravenosa o por vía oral. La biodisponibilidad oral es baja y variable, fundamentalmente porque es un fármaco muy lipofílico y sufre un efecto de primer paso intestinal. Además, posee una alta potencia inmunosupresora, entre 10 a 100 veces superior a ciclosporina in vitro¹⁵.

A pesar de tener un alto poder inmunosupresor, tacrolimus presenta el inconveniente de poseer un estrecho margen terapéutico, por un lado, las concentraciones subterapéuticas se asocian a un incremento en el rechazo agudo,

y por el otro, las concentraciones supraterapéuticas pueden ocasionar neurotoxicidad, nefrotoxicidad e infecciones^{16,17}. Por lo tanto, monitorizar las concentraciones plasmáticas de tacrolimus (Cpl tac) es fundamental para modificar dosis y evitar tanto el rechazo del órgano como la toxicidad del fármaco.

Finalmente, tacrolimus presenta una alta variabilidad inter e intra individual, ya que las Cp tac son altamente susceptibles a diferentes factores, como la adherencia, la alimentación y la terapia concomitante, por la interacción con todos aquellos fármacos metabolizados en el citocromo p450¹⁸.

La adherencia es un factor influyente en la variabilidad de la respuesta a tacrolimus, por lo que es importante diferenciar los conceptos de cumplimiento y adherencia. En términos generales ambos se refieren “al grado de concordancia entre el comportamiento del paciente frente al tratamiento y las indicaciones entregadas por el equipo de salud”^{19,20}. Sin embargo, la diferencia radica en que adherencia implica un acuerdo consensuado entre el paciente y el personal de salud involucrando la voluntad, motivación y convicciones del paciente, mientras que el cumplimiento es una acción pasiva en donde el paciente sigue las instrucciones del médico²¹.

La prevalencia de incumplimiento al tratamiento inmunosupresor es de un 30,8% en pacientes pediátricos, siendo los adolescentes los que tienen mayor riesgo²². La falta de adherencia tiene un origen multifactorial que involucra factores socioeconómicos, otros relacionados con el paciente, con el tratamiento y con el

equipo de salud²³. En el paciente pediátrico, se debe agregar como determinante el entorno familiar y las habilidades del cuidador responsable²⁴.

La falta de adherencia, el rechazo crónico, la toxicidad de los inhibidores de calcineurina (IC) y las enfermedades cardiovasculares son importantes predictores de malos resultados post trasplante a largo plazo²⁵. En particular, múltiples estudios muestran el impacto negativo del incumplimiento terapéutico a la terapia inmunosupresora al incrementar el riesgo de rechazo agudo (RA), riesgo de pérdida del injerto y costos asociados a salud^{20,26-28}. De hecho, el 14% de las pérdidas del injerto y el 23% de los episodios de rechazo agudo se relacionan con la no adherencia a la terapia inmunosupresora en pacientes pediátricos trasplantados²². Más aún, hasta diciembre del 2012 en Chile se han perdido 109/463 injertos (23,5%), 23 de los cuales se perdieron debido a la falta de cumplimiento⁸.

Actualmente existen muchos métodos para evaluar cumplimiento y se pueden clasificar en directos o indirectos, cada uno presenta ventajas y desventajas. Cada método disponible ofrece diferentes medidas de sensibilidad para determinar cuáles son los pacientes no cumplidores. Las medidas directas incluyen la observación de la ingesta de la medicación y el ensayo biológico de los niveles del fármaco o sus metabolitos en la sangre o en la orina (niveles de tacrolimus en sangre)²¹.

Los métodos indirectos, a su vez, se clasifican en subjetivos y objetivos. Los métodos indirectos subjetivos incluyen auto reportes de cada paciente y cuestionarios sobre la apreciación de los pacientes como la escala visual análoga;

mientras que los objetivos incluyen el registro de dispensación o el conteo de medicamentos. Para lograr una mejor evaluación del cumplimiento es útil usar varios métodos a la vez, ya que se logra aumentar la precisión del diagnóstico del comportamiento de los pacientes²⁹.

En el Hospital Exequiel González Cortés, la terapia de mantención más utilizada en TR consta de un inhibidor de calcineurina (tacrolimus), un agente anti proliferativo (MMF), como adyuvante, pudiendo o no incluir esteroides (prednisona), buscando siempre disminuir las dosis de prednisona ya que existe un retraso del crecimiento relacionado con su uso crónico^{13,30}. El tratamiento inmunosupresor debe ser individualizado buscando la sinergia inmunosupresora y el mejor perfil de seguridad, adaptándose a las diferentes etapas del trasplante renal¹.

La toma de muestras en el HEGC para controlar los niveles plasmáticos de tacrolimus se realiza a concentración cero (C_0), es decir, inmediatamente antes de la siguiente dosis del inmunosupresor. La literatura científica por otro lado menciona como mejor método para conocer la disposición del fármaco al área bajo la curva (ABC)³¹, aunque existe evidencia de que ABC y C_0 presentan una buena correlación^{32,33}.

Un estudio realizado el año 2011 en pacientes pediátricos trasplantados renales en HEGC encontró que el nivel de incumplimiento basal fue de 73% (27/37 pacientes) y los factores relacionados con mayor incumplimiento fueron el sexo masculino, la adolescencia y el bajo grado de escolaridad de los cuidadores³⁴. Sin embargo, a la

fecha, aún no se ha evaluado en el HEGC qué factores responsables de la variabilidad inter e intra individual de las concentraciones de tacrolimus están presentes en los pacientes. Por otro lado, tampoco se han evaluado los costos en salud debidos a la falta de adherencia.

En este trabajo se evaluaron los factores responsables de la variabilidad de las concentraciones de tacrolimus (cumplimiento, horario de comida, dieta, etc.) que están presentes en los pacientes del HEGC, para generar recomendaciones adecuadas de uso. Se determinó el método que mejor reflejó el cumplimiento de los pacientes midiendo la sensibilidad y especificidad de las pruebas utilizadas. Además, se estimaron las consecuencias económicas de la falta de cumplimiento en pacientes trasplantados renales del HEGC.

OBJETIVOS

General

Proponer recomendaciones de uso y monitorización de tacrolimus para pacientes pediátricos que han sido sometidos a trasplante renal.

Específicos

1. Describir en la muestra estudiada la presencia de factores que influyen en la concentración plasmática de tacrolimus encontrados en literatura.
2. Evaluar el cumplimiento a la farmacoterapia en pacientes pediátricos sometidos a trasplante renal que utilicen tacrolimus.
3. Identificar el método indirecto que mejor refleja el cumplimiento al utilizar como *“gold standard”* las concentraciones plasmáticas de tacrolimus.
4. Determinar la carga en salud (Hospitalizaciones, número de visitas no programadas al médico, cantidad de mediciones extras de niveles sanguíneos de tacrolimus y creatinina) de los pacientes pediátricos trasplantados renales y determinar los costos por modificaciones de dosis de tacrolimus en pacientes con bajo cumplimiento y bajas concentraciones plasmáticas.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio y duración

Estudio prospectivo observacional de una cohorte de pacientes pediátricos trasplantados renales en tratamiento con tacrolimus, atendidos en la farmacia ambulatoria del Hospital Dr. Exequiel González Cortés.

El estudio se realizó en tres fases. En la primera fase se realizó la búsqueda bibliográfica de los factores que afectan las Cpl tac y se creó la ficha de seguimiento. La segunda fase fue de captación y de entrevistas con los pacientes. Esta fase fue la más extensa (4 meses), ya que además se llevó a cabo la recolección de información de la ficha médica y resultados de los exámenes médicos en la ficha de seguimiento fármaco-terapéutico de cada paciente. La última etapa duró un mes y se destinó a la elaboración de la base de datos de cada paciente. Esto sirvió para, mediante análisis estadístico, generar las recomendaciones para la utilización de tacrolimus.

Población en estudio

Los pacientes trasplantados renales que utilizaban tacrolimus y sus cuidadores responsables fueron invitados a participar. Además, debían retirar medicamentos en la Unidad de Farmacia Ambulatoria del HEGC. Los pacientes fueron reclutados e informados a medida que se presentaron en la Farmacia ambulatoria del hospital, para la dispensación mensual de medicamentos.

Criterios de Selección

Criterios de Inclusión

- Pacientes trasplantados renales menores de 18 años que se atienden en el HEGC.
- Cuidadores responsables que acepten participar en el estudio.
- Pacientes con más de 3 meses de trasplantados.
- Pacientes y/o cuidadores responsables que retiren medicamentos mensualmente en la farmacia ambulatoria del HEGC con trasplante renal funcional.
- Pacientes que utilicen tacrolimus entre su terapia inmunosupresora y se realicen periódicamente el examen para medir sus concentraciones plasmáticas.

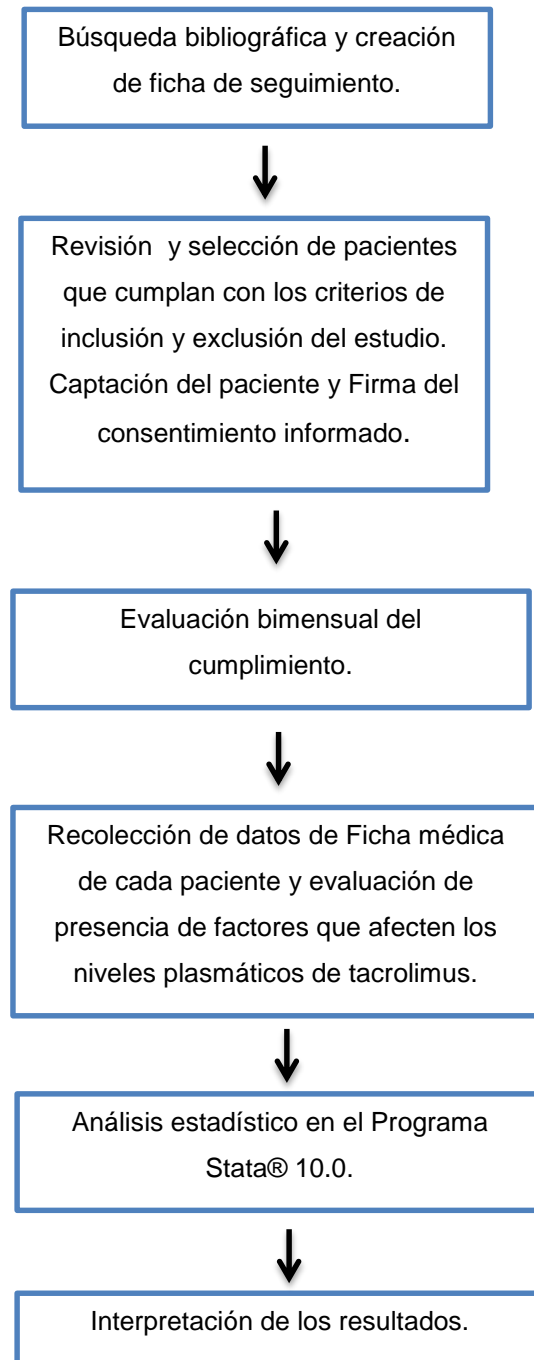
Criterios de exclusión

- Cuidador con alguna discapacidad que le impida participar en el estudio.
- Pacientes cuyos medicamentos sean siempre retirados por un tercero que no tenga relación con la administración del tratamiento.
- Cualquier otra condición que en opinión de la investigadora afecte la calidad de los datos.

Diseño y Protocolo de Estudio

El siguiente esquema muestra el orden en que las actividades del estudio se llevaron a cabo.

Figura 1. Esquema del estudio.



Protocolo del estudio

Para describir los factores que afectan los niveles plasmáticos de tacrolimus se realizó una búsqueda bibliográfica en literatura. Con el objetivo de reconocer los factores presentes en la muestra de pacientes se creó una ficha de seguimiento fármaco-terapéutico para cada paciente (Anexo 2) y se elaboró una tabla de factores que afectan los niveles de tacrolimus según la literatura.

Con la finalidad de conocer el cumplimiento se creó una ficha de recolección de datos de las entrevistas a realizar posteriormente (Anexo 3). Además, mensualmente los pacientes retiraban sus medicamentos en la farmacia ambulatoria del Hospital, con una receta vigente extendida por el médico de trasplante. Por lo tanto, en dicho lugar se captó e invitó a participar a los pacientes que cumplían con los criterios de selección. A cada paciente se le atendía de manera individual en una oficina privada.

Por otro lado, los exámenes de niveles plasmáticos de Tacrolimus fueron tomados una vez al mes para pacientes estables y con mayor frecuencia para pacientes con síntomas de rechazo y recién trasplantados de acuerdo al protocolo de seguimiento del hospital. De esta forma, no fue necesario programar ninguna medición de Cpl tac, ya que son exámenes rutinarios para el paciente. Para el estudio se consideraron los niveles desde marzo a septiembre, para de esta manera ver el comportamiento previo a las entrevistas hasta el último mes de evaluación de cumplimiento.

A los pacientes y sus cuidadores se les informó en qué consistía el estudio, además se les leyó el consentimiento informado (Anexo 4). En caso de aceptar participar en el estudio, se le solicitó la firma al cuidador responsable a cargo del menor. Luego, se programó la visita según la disponibilidad del paciente y se realizaron dos entrevistas con separación de al menos un mes entre una y otra, siguiendo la pauta de la ficha realizada para recolectar los datos, cada entrevista tenía una duración aproximada de 25 minutos. La entrevista se realizó a cada cuidador en forma individual, midiendo grado de cumplimiento. En cada entrevista además se le entregaba los medicamentos de su receta, preparados por un técnico en farmacia y revisados por un Químico Farmacéutico.

Para conocer la carga en salud, además de poder caracterizar a los pacientes, se recolectaron los datos de los pacientes desde sus fichas clínicas, disponibles en la oficina de la enfermera de trasplante, en el área de nefrología. Se tomaron en cuenta las hospitalizaciones de los pacientes, las consultas médicas de urgencia, la dosis promedio de tacrolimus, las mediciones extras de niveles de creatinina y de tacrolimus tomados para evaluar los riesgos de los pacientes no cumplidores. Según los datos disponibles de las entrevistas y la ficha clínica del paciente, se evaluaron los factores que afectan los niveles de tacrolimus en los pacientes que formaron parte del estudio.

Tomando en cuenta todos los resultados obtenidos de la evaluación de los pacientes se realizaron recomendaciones para los pacientes pediátricos trasplantados renales del HEGC.

Indicadores de Resultados

Grado de Cumplimiento

a) Niveles Plasmáticos de Tacrolimus: Es el *gold standard* para evaluar cumplimiento de los pacientes pediátricos. Para ello se tomaron en cuenta solo los niveles obtenidos luego de tres meses post trasplante, siendo el objetivo terapéutico un C_0 entre 5-10 (ng/ml)¹⁶. De esta manera, aquellos pacientes cuyas Cpl tac estuviesen fuera del margen terapéutico objetivo, sobre o bajo un 10%³⁵, dos veces o más desde marzo a septiembre clasificaron como no cumplidores al tratamiento IS con tacrolimus.

b) Cuestionario Morisky-Green (MG) (Anexo 5): Es una escala que valora actitudes del enfermo respecto al tratamiento; se calificaron como cumplidores los pacientes que respondieron correctamente a las cuatro preguntas que lo forman. Una respuesta inadecuada califica al paciente como incumplidor³⁶. La encuesta fue aplicada en cada entrevista a todos los pacientes.

c) Cuestionario SMAQ (Anexo 6): Instrumento breve, basado en preguntas al propio paciente sobre su hábito en la toma de medicación para medir cumplimiento. Fue creado y validado para medir adherencia en pacientes en tratamiento con antirretrovirales y está validado para tacrolimus en idioma español. El cuestionario se utilizó en cada entrevista, que estaban separadas al menos por un mes, a los

pacientes y se clasificó al paciente como cumplidor solo si en las dos mediciones resultaba ser cumplidor³⁷.

d) Registro de dispensación (RD) (Anexo 7): Tomando en cuenta los días de retiro del medicamento desde la farmacia se evaluó el grado de cumplimiento de cada paciente. Para ello se asume que las dosis entregadas son administradas al paciente y que los días de atraso son días en los que el paciente no toma tacrolimus³⁸. La fórmula utilizada para calcular el grado de cumplimiento es la siguiente:

$$\% \text{ Cumplimiento} = (1 - \text{FI}) \times 100$$

$$\text{FI} = \frac{\text{DER} - \text{TDD}}{\text{DER}}$$

Siendo:

% Cumplimiento: Grado de cumplimiento según registro de dispensación.

FI : Fracción de incumplimiento.

DER : Número de días que transcurren entre dos despachos.

TDD : Total de días para los que se despachó el medicamento.

Durante los seis meses del estudio se hizo seguimiento de los retiros de cada paciente, ya que la farmacia cuenta con un registro en Excel[®] de las recetas despachadas. Los pacientes se consideraban cumplidores cuando presentaban un cumplimiento sobre el 90% en su registro de dispensación.

e) Horario de comida (HC): El equipo médico del hospital entrega a los pacientes un horario en que debe administrar el tacrolimus (una hora antes o dos horas después del desayuno y cena si es que toman el medicamento dos veces al día, para evitar la interacción del fármaco con alimentos). Como parte de la entrevista se les preguntaba a qué hora consumían alimentos y cuál era su hora más habitual de toma del medicamento. De esta manera se determinó si el paciente cumplía con la restricción de horas necesaria para no alterar la absorción del fármaco. Los pacientes cumplidores para este cuestionario fueron aquellos pacientes que en las dos entrevistas dijeron cumplir con las horas de alimentación y de toma del medicamento.

f) Escala Visual Análoga (EVA) (Anexo 8): Esta prueba consiste en solicitar al paciente o al cuidador responsable que hiciera una estimación de cuánto fue su cumplimiento de uso de tacrolimus durante las 4 semanas anteriores. La escala va de 0% a 100%. Los pacientes cumplidores según EVA fueron aquellos que dijeron tener un cumplimiento mayor al 90% respecto a todas las pautas entregadas por el equipo médico.

Indicadores de Evolución clínica

Desde la ficha clínica de cada paciente se obtuvieron los datos de las Cpl Tac, electrolitos plasmáticos, creatininemia, talla y masa corporal. En la ficha clínica de cada paciente se registraron todos los valores obtenidos entre marzo y septiembre.

Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo

Para los alcances de este estudio, se definieron los siguientes indicadores:

- Sensibilidad: Capacidad de un método de prueba para detectar a los pacientes incumplidores entre los pacientes evaluados con la prueba de referencia.
- Especificidad: Capacidad de un método de prueba para detectar a los pacientes cumplidores entre los pacientes evaluados con la prueba de referencia.
- Valor predictivo positivo (VPP): Probabilidad de un paciente de ser incumplidor según el método de prueba entre los pacientes realmente incumplidores según la prueba de referencia.
- Valor predictivo negativo (VPN): Probabilidad de que un paciente fuese cumplidor según el método de prueba entre los pacientes realmente cumplidores según la prueba de referencia³⁹.

Estos indicadores se calcularon con los datos obtenidos en las evaluaciones de cumplimiento, y para los siguientes métodos de evaluación de cumplimiento: SMAQ,

Morisky-Green, registro de dispensación, horario de comida y Cpl tac. Este último fue considerado como *gold standard* (prueba de referencia).

Determinar Carga en Salud

Para calcular la carga en salud de cada paciente se tomaron en cuenta los siguientes descriptores (obtenidos de la ficha clínica durante el periodo abril-septiembre del año 2013):

- a) Número de visitas no programadas al médico: Visitas al médico especialista en trasplante, extraordinarias a las visitas por control mensual.
- b) Número de veces que se hospitalizó el paciente: Se consideraron solo aquellos pacientes que estuvieron hospitalizados al menos un día.
- c) Cantidad de mediciones extras de niveles sanguíneos de tacrolimus: Examen pedido por el médico fuera del control mensual. Necesario solo cuando el paciente se encuentra fuera del rango terapéutico.
- d) Cantidad de mediciones extras de niveles de creatinina en orina: Exámenes complementarios al control mensual.
- e) Dosis promedio de tacrolimus (Prograf XL®): Calculada para los seis meses del estudio.

Finalmente, para valorizar cada uno de estos descriptores se obtuvo el valor actualizado al año 2014 de cada una de las correspondientes prestaciones de Fonasa⁴⁰ y se calculó el costo anual para el grupo de pacientes cumplidores y el grupo de no cumplidores.

Recolección de datos y análisis

Los datos fueron recolectados e introducidos en una base de datos destinada a este estudio, usando el programa MS Excel®. Por otro lado, el análisis estadístico se llevó a cabo en el programa Stata® 10.0.

Comité de Ética y confidencialidad de la información

El presente estudio fue evaluado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Sur, aprobándose tanto el estudio (Anexo 9) como el formulario de consentimiento informado (Anexo 4). Para asegurar la confidencialidad de los datos, tanto los nombres como la información de los pacientes fueron codificados para el análisis estadístico.

RESULTADOS

Pacientes que participaron en el estudio

Al comenzar el estudio el Hospital Exequiel González Cortés contaba con 55 pacientes dentro del programa de TR con injerto activo, de los cuales 47 (85%) cumplieron con los criterios de selección y 36/47 (77%) aceptaron participar en el estudio firmando el consentimiento informado. Finalmente, 32/36 (88%) pacientes completaron el estudio observacional, puesto que 4 pacientes no asistieron al total de entrevistas. No obstante, se registraron los niveles plasmáticos de tacrolimus de estos 4 pacientes y se consideró a los pacientes como incumplidores para las pruebas de cumplimiento realizadas en la entrevista.

Caracterización de la muestra en estudio

En la tabla 1 se muestran las características socio-demográficas de los pacientes y sus cuidadores responsables. De los 36 pacientes evaluados se observa que el 58% eran hombres y de los 36 cuidadores responsables, 35 son mujeres. El promedio de edad de los pacientes fue de $12,9 \pm 4,2$ años (rango 4-18 años), y la edad promedio del cuidador responsable fue de $40,1 \pm 7,4$ años (rango 23-53 años). Todos los cuidadores tenían relación directa con el paciente y el 56% de las familias vivía dentro de la Región Metropolitana.

En la tabla 2 se muestran las características mórbidas y farmacológicas de los pacientes. En ella se ve que el 89% de los pacientes solo ha recibido un TR, y el

promedio de edad en la que se realizó el primer trasplante fue a los $8,5 \pm 4,8$ años (rango 2-17 años). El tiempo promedio transcurrido post trasplante fue de $4,4 \pm 3,2$ años (rango 0,3-12 años) y del total de trasplantes, el 61% fueron de donante vivo relacionado. Finalmente, la etiología principal fue ERCT secundaria a displasia renal en el 39% de los pacientes.

El protocolo más recetado fue tacrolimus- prednisona- ácido micofenólico en el 92% de los pacientes, y se consideraron solo los esquemas de inmunosupresión que utilizaran tacrolimus. Todos los pacientes retiraban al menos un medicamento más (tabla 2).

Tabla 1: Caracterización socio-demográfica de los pacientes seleccionados y sus cuidadores responsables (n=36)

Característica del Paciente			Característica del cuidador		
		N (%)			N (%)
Sexo	Hombres	21 (58)	Sexo	Hombres	1 (3)
	Mujeres	15 (42)		Mujeres	35 (97)
Edad (años)	$\bar{x} \pm DE^*$	12,9 \pm 4,2	Edad (años)	$\bar{x} \pm DE^*$	40,1 \pm 7,4
	0-5	2 (6)		15-29	2 (6)
	6-10	8 (22)		30-44	25 (69)
	11-15	13 (36)		45-64	9 (25)
	>15	13 (36)			
Región en que viven			Escolaridad en años	< 8 años	10 (28)
	RM	20 (56)		9-12	18 (50)
	Otra región	16 (44)		12 y más	8 (22)
			Parentesco con Paciente		
				Madre	35 (97)
			Padre	1 (3)	

* $\bar{x} \pm DE$: Promedio \pm Desviación estándar

Tabla 2: Caracterización mórbida y farmacológica de los pacientes seleccionados (n=36).

Característica del Paciente		Característica del Paciente			
	N (%)		N (%)		
N° de Trasplante		Tipo de donante			
	1		Cadáver	14(39)	
	2		Vivo	22(61)	
Edad Trasplante (años)	$(\bar{x} \pm DE^*)$	8,5 \pm 4,8	TPTR**(años)	$(\bar{x} \pm DE^*)$	4,4 \pm 3,2
	1-5	12(33)		< 1	8 (22)
	6-10	11(31)		1-5	13(36)
	10-15	10(28)		6-10	14(39)
	>15	3(8)		> 10	1(3)
Etiología de Base			Tratamiento Inmunosupresor		
	Displasia Renal	14(39)		tacrolimus- prednisona- ácido micofenólico	33(92)
	Síndrome Nefrótico	4(11)		tacrolimus- ácido micofenólico	2(6)
	Síndrome hemolítico urémico	3(8)		tacrolimus- prednisona- azatioprina	1(3)
	Uropatía Obstructiva	3(8)			
	Nefritis intersticial	2(6)			
	Otras Etiologías***	10(28)			

* $\bar{x} \pm DE$: Promedio \pm Desviación estándar **TPTR: Tiempo post-trasplante renal *** Síndrome de Prunne belly, Megauréter refluente bilateral, enfermedad fibroquística hepatorenal

En las tablas 3 y 4 se muestran los resultados de los pacientes cumplidores e incumplidores según las Cpl tac. Los adolescentes y niños presentaron un comportamiento similar respecto al cumplimiento, siendo 14/27 de los adolescentes y 4/9 de los niños cumplidores de su tratamiento con tacrolimus (tabla 3). Respecto al tipo de donante, el 66% de los pacientes cumplidores (y el 54% de los pacientes incumplidores) fueron trasplantados de DC.

Se muestra en la tabla 4 que los pacientes incumplidores tuvieron una función renal menor que los pacientes cumplidores durante todos los meses de seguimiento. En la última medición se encontró que tanto los pacientes cumplidores como incumplidores presentaron una disminución de la función renal, siendo mayor para los pacientes incumplidores. Las Cpl tac no cambian de manera significativa durante el estudio, ni para los pacientes cumplidores ni para los incumplidores. Sin embargo, los pacientes incumplidores presentan menores niveles plasmáticos que los cumplidores durante todo el estudio (aunque esta diferencia no fue significativa).

Cuando se comparan los grupos de pacientes según cumplimiento vemos que presentan diferencias estadísticamente significativas para la medición número de tres de la VFG, el número de veces fuera del margen terapéutico de tacrolimus, el número de cambios de dosis de tacrolimus, los niveles de creatinina extra y para el promedio de medicamentos por infección que los pacientes necesitaban. Los

resultados obtenidos en todos los casos anteriores son mayores en los pacientes incumplidores.

Finalmente, de acuerdo a la tabla 4 los pacientes incumplidores recibieron mayor número tanto de medicamentos ($7,2 \pm 1,7$ medicamentos) como de dosis ($9,4 \pm 2,6$ dosis) que los pacientes cumplidores, manteniendo esta tendencia hasta el final del estudio.

Tabla 3. Caracterización socio-demográfica de los pacientes seleccionados (n=36), clasificados como cumplidores e incumplidores.

Característica	Cumplidores	Incumplidores
	N (%)	N (%)
Totales	18 (50)	18 (50)
Sexo Paciente		
Mujeres	9 (25)	6 (17)
Hombres	9 (25)	12 (33)
Edad Paciente (años)		
($\bar{x} \pm DE^*$)	12,6 \pm 4,5	12,9 \pm 3,9
0-5	2 (6)	0 (0)
6-10	2 (6)	5 (14)
11-15	7 (19)	6 (17)
>15	7 (19)	7 (19)
Región en que vive		
RM **	11 (31)	9 (25)
Otras Regiones	7 (19)	9 (25)
Parentesco con Paciente		
Madre	17 (47)	18 (50)
Padre	1 (3)	0 (0)
Edad cuidador (años)		
($\bar{x} \pm DE^*$)	38,6 \pm 8,5	41,6 \pm 5,6
15-29	2 (6)	0 (0)
30-44	10 (28)	15 (42)
45-64	6 (17)	3 (8)
Escolaridad Padres		
< 8	4 (11)	6 (17)
9-12	10 (28)	8 (22)
> 12	4 (11)	4 (11)
N° Trasplantes		
1	16 (44)	16 (44)
2	2 (6)	2 (6)
Tipo de donante		
Donante Vivo	6 (17)	8 (22)
Donante Cadáver	12 (33)	10 (28)
TPTR (años)		
($\bar{x} \pm DE^*$)	4,3 \pm 3,4	4,5 \pm 3,1
< 1	5 (14)	3 (8)
1-5	5 (14)	8 (22)
6-10	7 (19)	7 (19)
> 10	1 (3)	0 (0)

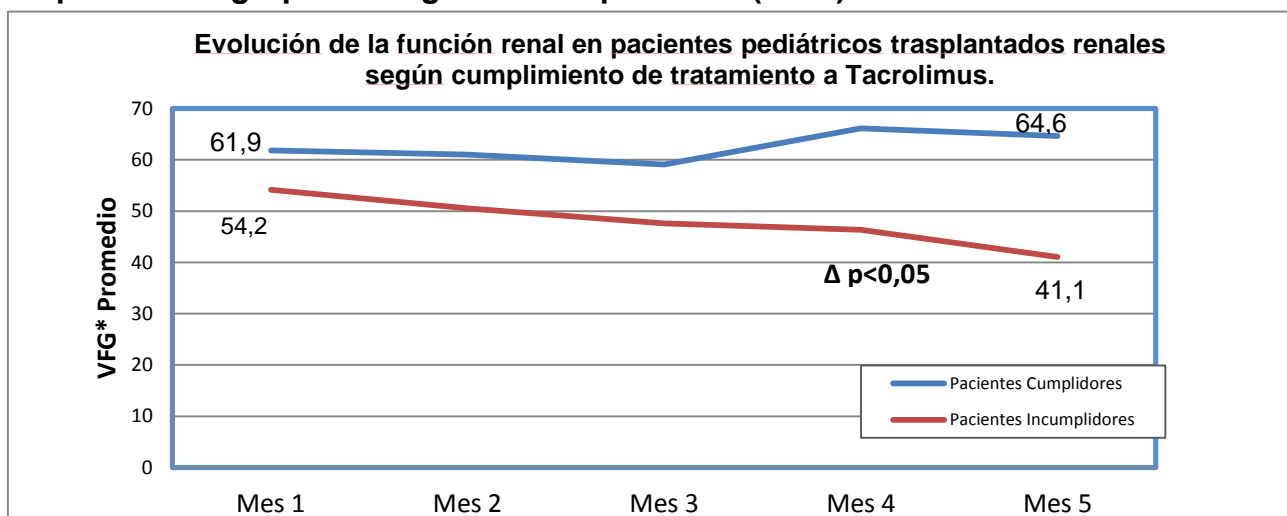
* $\bar{x} \pm DE$: Promedio \pm Desviación estándar **RM: Región Metropolitana.

Tabla 4. Indicadores respuesta clínica, número de medicamentos y dosis/día en pacientes cumplidores e incumplidores (n=36) del estudio.

Característica	Cumplidores (X±DE*)	Incumplidores (X±DE*)
Electrolitos Plasmáticos Inicial		
Sodio (mmol/ml)	140,9 ± 1,9	141,1 ± 2,4
Potasio (mmol/ml)	4,5 ± 0,5	4,7 ± 0,4
Cloruro (mmol/ml)	102,9 ± 5,8	101,2 ± 3,4
Electrolitos Plasmáticos Final		
Sodio (mmol/ml)	141,4 ± 3,4	141 ± 2,8
Potasio (mmol/ml)	4,7 ± 0,4	4,7 ± 0,5
Cloruro (mmol/ml)	100,6 ± 2,8	100,7 ± 3,5
Cpl TAC** Inicial (ng/ml)	6,6 ± 1,7	5,6 ± 2,2
Cpl TAC final (ng/ml)	6,5 ± 1,4	5,8 ± 1,6
N° de veces fuera del MT***	1 ± 0,5	3 ± 0,8
N° Cambios de dosis de TAC	1,6 ± 1,5	3,3 ± 1,6
Promedio de N° Niveles de Crea Extra	0,7 ± 0,9	1,3 ± 1,4
Promedio de Antibióticos****	0,1 ± 0,3	0,6 ± 0,5
N° de medicamentos	6,4 ± 1,8	7,2 ± 1,7
N° Dosis/día	7,9 ± 2,3	9,4 ± 2,6

*X±DE: Promedio ± desviación estándar. **Cpl Tac: concentraciones plasmáticas de tacrolimus. ***MT: Margen Terapéutico. ****Uso al menos una vez durante el período de seguimiento. **Negrita:** p < 0,05

Gráfico 1. Comparación de la Velocidad de filtración glomerular promedio de los pacientes agrupados según su cumplimiento (n=36).



*VFG: velocidad de filtración glomerular

Factores que alteran los niveles plasmáticos de Tacrolimus

En la tabla 5 se presenta el resumen de los factores que afectan los niveles plasmáticos de tacrolimus en pacientes trasplantados renales según la literatura consultada.

Tabla 5. Factores que afectan las concentraciones plasmáticas de tacrolimus según literatura.

Factores que afectan la Farmacocinética de tacrolimus		Efecto sobre Cpl Tac*	Referencia
Método	Método MEIA**	Aumenta	41
Genético	Ausencia de expresión de CYP3A5	Aumenta	42,43
Disfunción Hepática	Disminuye el metabolismo hepático	Aumenta	44
Adherencia	Baja Adherencia	Disminuye	22,45
	Mayor TPTR***	Disminuye	43
Raza	Raza Afroamericana	Disminuye	46,47
Edad	Menor de 5 años	Disminuye	43,48
Hierbas	Hipérico o “hierba de San Juan” (Hypericum perforatum)	Disminuye	49,50
Alimentos	Consumo de alimentos grasos	Disminuye	51,52
	Consumo de jugo de pomelo	Aumenta	53,54
	Consumo del medicamento junto con las comidas	Disminuye	44,55
Medicamentos	Inhibidores de CYP3A (ej: Corticoesteroides)	Aumenta	43,48,56,57
	Potenciadores de CYP3A (ej: Fenitoína)	Disminuye	56

*Cpl TAC: Nivel plasmático de tacrolimus ** MEIA: *Microparticle enzyme immunoassay* ***TPTR: Tiempo post trasplante renal.

Al describir a los pacientes según los factores que alteran los niveles plasmáticos de tacrolimus encontramos que más del 60% de la muestra estudiada presenta todos los sub factores (característica del paciente que afectan los niveles de tacrolimus como parte de un factor mayor) asociados a una adherencia deficiente al

tratamiento (tabla 6). Solo 13 (36%) pacientes cumplen con la recomendación de alejar el horario de toma del medicamento del desayuno. El promedio de factores que puede alterar las Cpl Tac por paciente fue de $4,9 \pm 0,9$ factores.

Tabla 6. Factores presentes en la muestra estudiada que pueden alterar los niveles plasmáticos de tacrolimus (n= 36).

Factores	Sub factores	Característica	N° de Pacientes (%)
1. Adherencia	1.1 TPTR*	> 2 años	25 (69)
	1.2 Edad	Adolescente**	22 (61)
	1.3 Sexo	Masculino	21 (58)
	1.4 N° Medicamentos/ día	> 4 Medicamentos	32 (89)
3. Alimentación		No cumple con la recomendación ***	23 (64)
4. Corticoides	Prednisona		34 (94)
	Megadosis de Metilprednisolona		6 (17)
5. Dosis	Edad Actual/ Dosis promedio recibida (mg/kg)	< 5 años	2 (6)/0,24****
		> 5 y < 12 años	12 (33)/ 0,16
		>12 Años	22 (61)/0,13
$\bar{x} \pm DE$ *****de factores por paciente		$4,9 \pm 0,94$	

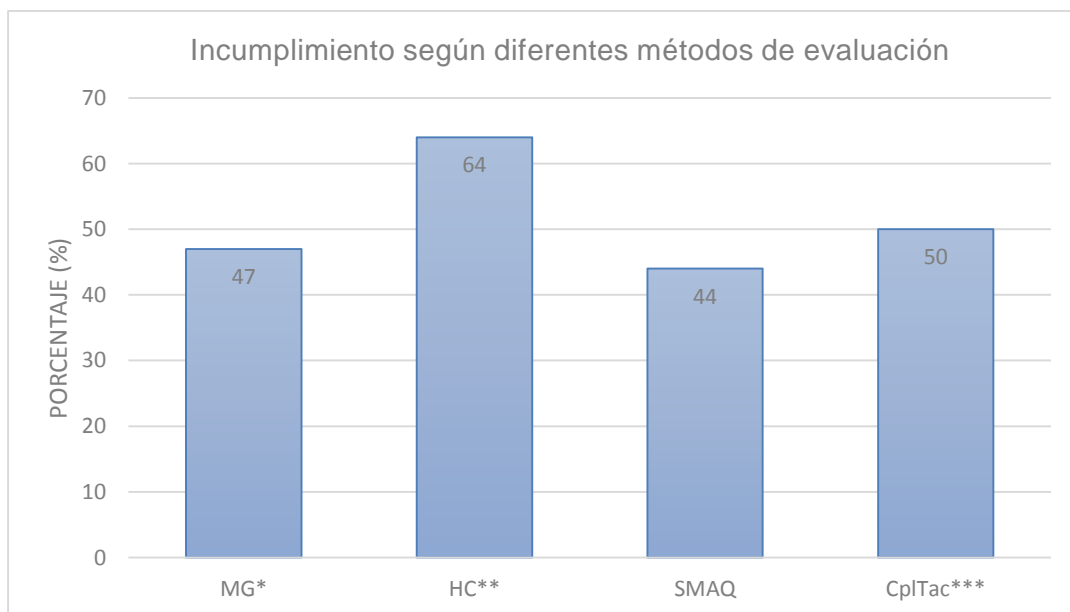
*TPTR: Tiempo post trasplante renal **Adolescente: son todos aquellos pacientes mayores de 12 años. *** El equipo médico educa al paciente para tomar el medicamento una hora antes o dos horas después de comer ****Dosis promedio recibida (mg/kg) ***** $\bar{x} \pm DE$: Promedio \pm desviación estándar.

Niveles de cumplimiento según diversos métodos de evaluación

En la evaluación de cumplimiento 18/36 (50%) pacientes se consideraron incumplidores de acuerdo al método de referencia Cpl Tac (*gold standard*). Del total de pacientes solo 32/36 (89%) fueron entrevistados, los 4 pacientes que no se presentaron a las evaluaciones fueron considerados incumplidores para MG, SMAQ y respecto al horario de comida (HC).

A partir de las evaluaciones indirectas realizadas a los pacientes, se obtuvo que el número de incumplidores fue de 17, 16 y 23 para los métodos MG, SMAQ y HC, respectivamente (gráfico 1). El grado de cumplimiento para tacrolimus fue de $93,2 \pm 7,6$ para RD y de $99,5 \pm 2,6$ para EVA (Anexo 10).

Gráfico 2. Distribución (%) de pacientes incumplidores según métodos indirectos y directos al finalizar el estudio (n=36).



*MG: Test Morisky-Green. **HC: Horario Comida ***Cpl Tac: Niveles plasmáticos de tacrolimus.

Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo

Al comparar los métodos indirectos con los niveles plasmáticos de los pacientes (tabla 8), se encontró que la mayor sensibilidad con respecto al *gold standard* Cpl Tac fue para la combinación de métodos MG+HC (77,8%), y la mayor especificidad la obtuvo el método SMAQ+HC (83,3%). Por otro lado, el método HC presentó sensibilidad y especificidad de 61,1% y 66,7%, respectivamente. Finalmente, el VPP más alto lo obtuvo SMAQ+HC (81,3%) lo cual nos dice la probabilidad de que un incumplidor sea incumplidor según estas pruebas, el VPN más alto lo obtuvo MG+HC (77,8%) y nos dice la probabilidad de que un paciente evaluado como cumplidor lo sea realmente.

Tabla 7. Comparación de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo entre los métodos indirectos para medir cumplimiento y los niveles plasmáticos como referencia.

Referencia	Comparación	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP* (%)	VPN** (%)
Cpl Tac***	MG****	44,4	50,0	47,1	47,4
Cpl Tac	RD*****	16,7	27,8	18,8	25
Cpl Tac	SMAQ	27,8	61,1	41,7	45,8
Cpl Tac	HC*****	61,1	66,7	64,7	63,2
Cpl Tac	MG+HC	77,8	77,8	77,8	77,8
Cpl Tac	SMAQ+HC	72,2	83,3	81,3	75

*VPP: Valor predictivo positivo ** VPN: Valor predictivo negativo***CPL TAC: niveles plasmáticos de tacrolimus ****MG: Cuestionario Morisky-Green *****RD: registro de dispensación *****HC: horario en el que consume alimentos.

Evaluación de costos relacionados al incumplimiento de los pacientes trasplantados renales pediátricos del Hospital Dr. Exequiel González Cortes en tratamiento con tacrolimus.

Los pacientes incumplidores presentaron, en promedio, 5 veces más consultas médicas no programadas, y el doble de exámenes extras de tacrolimus y de creatinina que los pacientes cumplidores (tabla 9). El promedio de dosis de tacrolimus fue de 5,26 mg/día para los cumplidores y 5,65 mg/día para los incumplidores. Al analizar las diferencias en costos entre pacientes cumplidores e incumplidores, se observó que un paciente incumplidor generó un 8% adicional de gastos que uno cumplidor, lo cual se traduce en \$407.727 CLP (US\$ 665) anuales por paciente. De esa diferencia, vemos que el 92% del gasto extra por incumplimiento se debe a las diferencias en dosis de tacrolimus.

Tabla 9. Costos por carga en salud para pacientes cumplidores e incumplidores en un año.

Carga en Salud	Paciente Cumplidor		Paciente no Cumplidor		Diferencias [\$\$/año]
	Valor Promedio (obtenido del registro)	Costo en Salud [\$\$/año]	Valor Promedio (obtenido del registro)	Costo en Salud [\$\$/año]	
Dosis Tacrolimus Diaria [mg/día]	5,26	\$ 5.086.095	5,65	\$ 5.461.523	\$ 375.429
Consultas Médicas no Programadas [consultas/año]	0,33	\$ 2.273	1,89	\$ 12.882	\$ 10.609
Exámenes Extras de Tacrolimus [exámenes/año]	0,78	\$ 3.243	2,11	\$ 8.803	\$ 5.560
Exámenes Extras de Creatinina [exámenes/año]	1,33	\$ 1.453	2,67	\$ 2.907	\$ 1.453
Número de Hospitalizaciones [hospitalizaciones/año]	0,44	\$ 14.676	0,89	\$ 29.351	\$ 14.676
Total		\$ 5.107.740		\$ 5.515.467	\$ 407.727

DISCUSIÓN

El estudio realizado es el primer trabajo ejecutado en el HEGC que estudia específicamente la adherencia de los pacientes al medicamento tacrolimus además de hacer un análisis de costos respecto al incumplimiento de la terapia en pacientes pediátricos.

La *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS)*,⁵⁸ en su reporte anual de trasplante en el año 2010, realizó un estudio con una muestra de 10.632 pacientes pediátricos trasplantados, siendo nuestros resultados similares a los allí presentados. Los pacientes masculinos del estudio de la NAPRTCS representaron el 59% del total de la muestra y el diagnóstico primario más común fue la aplasia/hipodisplasia/displasia renal (15,8%), mientras que para los pacientes del HEGC el 58% eran hombres y la hipo/displasia renal fue la primera causa de ERCT. Según el trabajo colaborativo de los centros de trasplante pediátrico en Chile la etiología más frecuente de la ERCT fueron las enfermedades estructurales con un 52,7%, en el HEGC fue la displasia renal con un 39% de los pacientes⁸.

La triterapia IS de mayor uso fue tacrolimus, micofenolato mofetilo y prednisona en el 92% de los pacientes, y es la terapia de mantención más utilizada según la NAPRTCS. Específicamente el uso de tacrolimus frente a ciclosporina se basa en varios ensayos multicéntricos pediátricos que evidencian eficacia y seguridad superior de tacrolimus en prevención del rechazo agudo y supervivencia del injerto⁵⁹. El 91% de los pacientes del HEGC han tenido solo un TR durante su vida

similar al 89% de los pacientes del estudio realizado por la NAPRTCS. En Estados Unidos el porcentaje de trasplantes de donante vivos aumentó de un 43% en 1987 a un 64% al año 2001 pero al año 2010 esta cifra ha ido disminuyendo a un 51%, similar a este resultado, el 61% de los pacientes del HEGC recibieron un TR de donante vivo relacionado⁵⁸.

El decaimiento de la VFG fue incremental y progresivo tanto para los pacientes cumplidores como no cumplidores (tabla 4). Los pacientes no cumplidores tuvieron una menor VFG desde el primer mes, presentando diferencias estadísticamente significativas con el grupo cumplidor en la tercera medición de seguimiento. Un estudio prospectivo realizado en adultos ha encontrado resultados similares en donde se relaciona directamente el incumplimiento y la disminución de la VFG en el tiempo, además de concluir que el incumplimiento es el factor de riesgo más importante en la aparición de rechazo agudo tardío ^{60,61}.

Existen variados factores que afectan la farmacocinética de tacrolimus que no fue posible evaluar en los pacientes del estudio, uno de ellos es el factor genético. La presencia de polimorfismos genéticos de un nucleótido (SNP) en una de las enzimas metabolizadoras de tacrolimus, la enzima CYP3A5, se ha asociado a altas concentraciones de este fármaco. En Chile solo se ha realizado un estudio sobre polimorfismos que afectan el metabolismo de tacrolimus en pacientes pediátricos, el cual arrojó que la variante CYP3A5 *3/*3 representa el 63% de los pacientes de un total de 68 pacientes enrolados, lo que quiere decir que la mayoría de los

trasplantados renales pueden presentar niveles elevados de tacrolimus, ya que este polimorfismo involucra metabolismo disminuido del fármaco⁶².

Cuando el equipo médico utilizó el genotipo de los pacientes para guiar las dosis de tacrolimus, el 43% de los pacientes lograron el nivel terapéutico versus el 29% de los pacientes sin examen genético que alcanzan el nivel al día 3 de iniciar terapia con tacrolimus, además el objetivo terapéutico se logró más rápido en el 75% de los pacientes; este estudio fue prospectivo y se realizó en 280 pacientes adultos ^{63,64}. Por lo anterior es relevante realizar el examen genético a los pacientes antes de comenzar su terapia con tacrolimus a fin de obtener antes el objetivo terapéutico, evaluando a futuro los costos del examen contrastados con las consecuencias clínicas de retrasar el tiempo para alcanzar el nivel objetivo.

A pesar de que muchos estudios consideran que los adolescentes (43,2%) presentan un mayor riesgo de no adherencia al tratamiento que los niños (22,4%) ⁶⁵, en el presente estudio no se encontraron diferencias significativas entre estos dos grupos siendo la no adherencia de 52% v/s 44% para adolescentes y niños respectivamente. Posiblemente el tamaño de muestra de niños fue insuficiente para encontrar una relación significativa entre estos dos grupos.

Uno de los factores asociados a mayor riesgo de incumplimiento es tener un mayor TPTR, en este trabajo no se observó correlación estadísticamente significativa ya que el TPTR promedio de los pacientes cumplidores es de $4,3 \pm 3,4$ años es muy similar al del grupo incumplidor $4,5 \pm 3,1$ años. Un estudio a largo plazo y con

mediciones regulares de cumplimiento podría darnos mayor información respecto al cumplimiento según TPTR.

Dentro del grupo en estudio el 69% de los pacientes lleva más de 2 años trasplantados, por lo que representa un riesgo en la disminución del cumplimiento según variados autores^{45,66}. El 89% (32) de los pacientes presentaron polifarmacia (5 o más medicamentos), factor de riesgo asociado al incumplimiento^{24,65,66}, los pacientes incumplidores de este estudio tuvieron mayor número de medicamentos y dosis, además de mayores consultas médicas y hospitalizaciones, posiblemente debido a una peor condición clínica. Finalmente, se relaciona en diversos estudios la no adherencia a la falta de acceso a los medicamentos. En este estudio todos los pacientes fueron beneficiarios del sistema público de salud y la cobertura del tratamiento estaba garantizada⁶⁷.

Variados estudios han encontrado que el medicamento se debe administrar en ayuna y con una separación de 1 hora la ingesta del desayuno para lograr una mayor biodisponibilidad del fármaco, las recomendaciones se encuentran en el prospecto del medicamento y son parte de la educación al paciente una vez trasplantado^{44,55}. Por lo que alcanzar los niveles terapéuticos de tacrolimus tiene relación directa con respetar los horarios de separación entre las comidas. Solo el 36% de los pacientes de este estudio respetó el horario de comidas.

El último factor presente en los pacientes es la dosis necesaria según las edades y al igual que lo visto en literatura ⁶⁸ la edad determina la dosis que el paciente

necesita siendo los menores de 5 años los que necesitan dosis/kg más altas para alcanzar el objetivo terapéutico (tabla 6), esto se podría explicar por efecto del metabolismo aumentado del CYP450 que presentan los pacientes pediátricos, el cual va disminuyendo en la adolescencia hasta estabilizarse en la etapa adulta⁶⁹.

No existe aún un consenso sobre cuál es el método de referencia específico, aceptable y confiable para medir cumplimiento en receptores de TR pediátrico. Tampoco está claro, cuando hay medidas cuantitativas, un punto de corte que establezca bajo cierto grado de cumplimiento el impacto clínico negativo, algunos autores definen la falta de adherencia al olvidar una dosis al mes (2%)⁷⁰, otros al perder el 10% de las dosis^{11,66}.

Existen variados métodos indirectos como el cuestionario MG, SMAQ y EVA que presentan la ventaja de ser sencillos y económicos pero no son totalmente objetivos ya que dependen de la percepción del paciente. El único método directo disponible para evaluar cumplimiento en este medicamento son las Cpl tac. Este método para evaluar cumplimiento (Cpl tac) presenta la desventaja de que al ser un medicamento con una alta variabilidad inter e intraindividual puede presentar variaciones independiente del cumplimiento del paciente, por lo tanto al hablar de cumplimiento de tacrolimus se debe considerar factores como la alimentación y la terapia concomitante del paciente. El seguimiento del nivel valle de tacrolimus presentó un 33% de errores en las modificaciones de dosis al correlacionar con el ABC por lo que es necesario para el manejo de dosis del fármaco considerar el conjunto de factores que afecta los niveles de tacrolimus⁷⁰.

Dobbels et al. revisaron los resultados de 16 estudios sobre adherencia en pacientes pediátricos y encontraron una prevalencia de no adherencia en un 30,6% de los pacientes²². En nuestro estudio se encontró que el 50% de los pacientes fueron cumplidores para la terapia con tacrolimus utilizando como *gold standard* las Cpl tac, presentando concordancia con el estudio realizado en el año 2011 donde, luego de intervenciones educativas realizadas, se consiguió aumentar el cumplimiento de un 27% a un 50%³⁴. Al analizar los resultados de las Cpl tac en este estudio se observaron diferencias entre los grupos cumplidores e incumplidores, el promedio inicial y final fue mayor para los pacientes clasificados como cumplidores, aunque la diferencia no fue significativa posiblemente debido al tamaño de muestra.

De acuerdo a los resultados obtenidos al comparar la sensibilidad y especificidad de los tests de cumplimiento, se obtuvo que el cuestionario HC alcanzó la mayor sensibilidad al ser utilizado como método único, MG+HC presentó mayor sensibilidad como método combinado. Los tests más sugeridos por la literatura para evaluar cumplimiento son Morisky Green en combinación registro de dispensación⁷¹, en cambio para este estudio los resultados arrojan que el mejor método combinado es MG+HC, esto se puede deber a que los alimentos administrados en conjunto con tacrolimus disminuyen la biodisponibilidad del medicamento^{55,72}

Respecto a los resultados de los costos por incumplimiento de terapia, se consideraron solo los costos para el HEGC, se debe en el futuro estudiar los costos

que involucran al paciente y su cuidador responsable. Los pacientes incumplidores presentaron al menos el doble de costos para los ítems evaluados comparado con los pacientes cumplidores, un paciente incumplidor significa un gasto promedio adicional aproximado de US\$ 665 (\$ 407.727 pesos chilenos) anual para el HEGC, si consideramos que el cumplimiento es del 50% para todos los pacientes pediátricos trasplantados en Chile (354 trasplantes funcionantes a diciembre del 2013⁸) estimamos que el costo anual por incumplimiento puede llegar a US\$ 117.705 anuales, teniendo en cuenta que esta estimación es aproximada y que se debe investigar a cada grupo de pacientes de los centros de trasplante.

Existen pocos estudios que se enfoquen en las consecuencias económicas del incumplimiento en pacientes trasplantados renales; un estudio realizado utilizando como medida de cumplimiento el registro de dispensación de medicamentos por Pinsky et al encontró que en un periodo de 3 años el incumplimiento persistente de la terapia significó un aumento de gastos en US\$ 12.567 (\$ 7.704.000 pesos chilenos) por individuo⁷³.

La principal limitación de este trabajo fue el pequeño tamaño de muestra, por lo que sería ventajoso para conocer la realidad a cabalidad del TR pediátrico realizar una investigación en conjunto con los otros 2 centros de trasplantes pediátricos en Chile. Otras limitaciones presentadas fueron la dificultad para recolectar los datos, ya que las fichas se debían revisar en la oficina de la enfermera de trasplante y no se encuentran digitalizadas, y la captación de pacientes porque no existe un control constante de ellos desde la farmacia ambulatoria. El cumplimiento de la hora de la

toma de muestra fue un factor no considerado, y por lo tanto una limitación del estudio, dentro de los factores que afectan los niveles de tacrolimus ya que no estaba dentro de los alcances del estudio verificar que las muestras se tomarán en CO, por lo cual sería un punto importante a considerar en una próxima investigación.

Los estudios de cumplimiento de tratamiento en pacientes pediátricos en Chile son escasos, siendo este el primer trabajo centrado en el uso del medicamento tacrolimus, analizando la presencia de factores que afectan la disponibilidad del fármaco y por lo tanto la posible disminución de su efecto farmacológico en los pacientes.

El alto incumplimiento en la terapia con tacrolimus plantea la necesidad de una educación continuada desde el equipo tratante multidisciplinario de Nefrología, hacia los pacientes trasplantados renales del HEGC. Según lo encontrado en literatura es recomendable realizar una autoevaluación del equipo médico para lograr la mayor cohesión de los profesionales que trabajan directamente con los cuidadores y pacientes trasplantados, ya que impactan directamente en la adherencia de los pacientes ^{65,74}.

CONCLUSIONES

Los pacientes incluidos representan el 77% de la muestra de niños atendidos en el Hospital Exequiel González Cortés perteneciente al Servicio de Salud Metropolitano Sur. Eran en su mayoría hombres 58% (21/36), con una edad promedio de $12,9 \pm 4,2$ años. En relación a los cuidadores, en su totalidad eran miembros de la familia.

Los factores que alteran las Cpl tac presentes en la mayor parte de la muestra son el incumplimiento en la hora de comidas, el mayor TPTR, tener más de 4 medicamentos por día y el uso de prednisona, por lo tanto, se consideran estos factores un foco importante en las intervenciones para este grupo de pacientes.

El incumplimiento encontrado fue de 50% (18/36) según los niveles plasmáticos de tacrolimus y se relacionó con un descenso más rápido y una menor VFG, con mayores dosis de medicamentos por día y con menores concentraciones plasmáticas de tacrolimus.

El VPP más alto lo obtuvo SMAQ+HC (81,3%) siendo el método combinado más recomendado según los resultados de este estudio para identificar a los pacientes incumplidores.

Los costos extras para el Hospital Exequiel González Cortés asociados al incumplimiento son de US\$ 665 anuales por paciente, siendo un 92% de este gasto representado por la necesidad de mayores dosis de tacrolimus.

Se recomienda realizar un estudio acabado desde el equipo médico de Nefrología del HEGC de cada cambio de dosis realizado para cada paciente que utiliza el medicamento tacrolimus, considerando todos los factores ya mencionados que afectan los niveles plasmáticos de tacrolimus.

Es recomendable además realizar un estudio en conjunto de los centros de trasplantes pediátricos en Chile para conocer en su totalidad las características de estos pacientes, y crear herramientas continuas para conocer y mejorar la adherencia de todos los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín P, Errasti P. Trasplante renal. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29(Suplemento 2):79-92.
2. Flores J, Alvo M, Borja H, Vega J, Zúñiga C. *Enfermedad Renal Crónica : Clasificación , Identificación , Manejo Y Complicaciones.*; 2010.
3. Ministerio de Salud. *Guía Clínica: Insuficiencia Renal Crónica Terminal.*; 2005.
4. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260-272.
5. *United States Renal Data System (USRDS), 2013 Annual Data Report [en Línea]* <<http://www.usrds.org/atlas.aspx>> [acceso: 30 Junio 2014].
6. Rojas J. Necesidad de órganos en Chile: Qué hacer para progresar? *Rev Medica Clin Las condes*. 2010;21(2):152-159.
7. Registro Nacional de Trasplante de Órganos 2012 [en línea] <<http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento/2010/04/Registro%20Nacional%20de%20Trasplante%20de%20%C3%B3rganos%20Informe%20a%203%20de%202012.pdf>> [acceso: 5 mayo 2014].
8. Rosati P., Pinto V., Delucchi A. y cols. Trasplante Renal Pediátrico: 22 Años De Experiencia: Reporte Del Grupo Colaborativo Chileno. Resumen IV Congreso Chileno de Trasplante, Viña del Mar, Chile, 2013.
9. Williams A. Paediatric renal transplantation. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2012;22(8):346-350.
10. Llancaqueo M. Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante. *Rev Hosp Clínico Univ Chile*. 2007;18:332-345.

11. Nevins T, Kruse L, Skeans M, Thomas W. The natural history of azathioprine compliance after renal transplantation. *Kidney Int.* 2001;60(4):1565-1570.
12. Shapiro R, Sarwal M. Pediatric kidney transplantation. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57(2):393-400.
13. Alberú J, Urrea E. Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales. *Rev Investig clínica.* 2005;57(2):213-224.
14. Kino, T Hatanaka, H Miyata S. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomycin's, II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot.* 1987;40:1256-1265.
15. Peters D, Fitton A, Plosker G, Faulds D. Tacrolimus. *Drugs.* 1993;46(4):746-794.
16. Staatz C, Tett S. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tacrolimus in Solid Organ Transplantation. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(10):623-653.
17. Díaz C. Mecanismos de acción de los fármacos inmunosupresores. *Rev Chil Reumatol.* 2008;24(2):73-88.
18. Tiwari P. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressants: An overview. *Indian J Pharmacol.* 2007;39(2):66-70.
19. Chisholm-Burns M, Spivey C. Pharmacoaderence: a new term for a significant problem. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(7):661-667.
20. Fine RN, Becker Y, De Geest S, et al. Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transplant.* 2009;9(1):35-41.
21. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-497.

22. Dobbels F, Ruppert T, De Geest S, Decorte A, Van Damme-Lombaerts R, Fine R. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: a systematic review. *Pediatr Transplant*. 2010;14(5):603-613.
23. Organización Mundial de la Salud. *ADHERENCIA A LOS TRATAMIENTOS A LARGO PLAZO Pruebas Para La Acción.*; 2004:3-9.
24. Dobbels F, Van Damme-Lombaert R, Vanhaecke J, De Geest S. Growing pains: non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2005;9(3):381-390.
25. Nankivell BJ, Chapman JR. Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions. *Transplantation*. 2006;81(5):643-654.
26. Roebuck M, Liberman J, Gemmill-Toyama M, Brennan T. Medication adherence leads to lower health care use and costs despite increased drug spending. *Health Aff (Millwood)*. 2011;30(1):91-99.
27. Kane S, Shaya F. Medication non-adherence is associated with increased medical health care costs. *Dig Dis Sci*. 2008;53(4):1020-1024.
28. Rianthavorn P, Ettenger R. Medication non-adherence in the adolescent renal transplant recipient: a clinician's viewpoint. *Pediatr Transplant*. 2005;9(3):398-407.
29. Schäfer-Keller P, Steiger J, Bock A, Denhaerynck K, De Geest S. Diagnostic accuracy of measurement methods to assess non-adherence to immunosuppressive drugs in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008;8(3):616-626.
30. Vanrenterghem Y, van Hooff J, Squifflet J, et al. Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2005;5(1):87-95.

31. Wong K, Shek C, Chau K, Li C. Abbreviated tacrolimus area-under-the-curve monitoring for renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(4):660-666.
32. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(2):374-384.
33. Mohammadpour N, Elyasi S, Vahdati N, Mohammadpour AH, Shamsara J. A Review on Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressant Drugs. 2011;14(6):485-498.
34. Parra A, Intervenciones farmacéuticas y cumplimiento de las terapias farmacológicas en pacientes pediátricos que han sido sometidos a trasplante renal. Tesis. Santiago, Chile, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, 2011.
35. Sánchez T, Guzmán A, Donoso C, Álvarez M, Solari S, Quiroga T. Evaluación del desempeño analítico de un inmunoensayo quimioluminiscente automatizado de Tacrolimus (FK-506). Resumen del XIX congreso Latinoamericano de Bioquímica clínica, Santiago, Chile, .
36. García A, Leiva F, Martos F, Prados D, Sánchez A, Alarcón F. ¿Cómo diagnosticar el cumplimiento terapéutico en atención primaria? *Med Fam.* 2000;1(1):13-19.
37. Ortega F, Sánchez J, Pérez M, Pereira P, Muñoz M, Lorenzo D. Validation on the simplified medication adherence questionnaire (SMAQ) in renal transplant patients on tacrolimus. *Nefrologia.* 2011;31(6):690-696.
38. Bieszk N, Patel R, Heaberlin A, Wlasuk K, Zarowitz B. Detection of medication nonadherence through review of pharmacy claims data. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60(4):360-367.

39. Sackett DL. *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM, Volume 2*. Churchill Livingstone; 2000:261.
40. Aranceles de Prestadores Fonasa 2014 [en línea] <http://www.fonasa.cl/portal_fonasa/site/artic/20140607/pags/20140607120158.html > [acceso: 4 agosto 2014].
41. Brown N, Gonde C, Adams J, Tredger J. Low hematocrit and serum albumin concentrations underlie the overestimation of tacrolimus concentrations by microparticle enzyme immunoassay versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 2005;51(3):586-592.
42. Zhao W, Fakhoury M, Baudouin V, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of once daily prolonged-release formulation of tacrolimus in pediatric and adolescent kidney transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(2):189-195.
43. De Wildt S, Van Schaik R, Soldin O, et al. The interactions of age, genetics, and disease severity on tacrolimus dosing requirements after pediatric kidney and liver transplantation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(12):1231-1241.
44. Bekersky I, Dressler D, Mekki Q. Effect of Time of Meal Consumption on Bioavailability of a Single Oral 5 mg Tacrolimus Dose. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(3):289-297.
45. Chisholm-Burns M, Spivey C, Rehfeld R, Zawaideh M, Roe D, Gruessner R. Immunosuppressant therapy adherence and graft failure among pediatric renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(11):2497-2504.
46. Fitzsimmons W, Bekersky I, Dressler D, Raye K, Hodosh E, Mekki Q. Demographic considerations in tacrolimus pharmacokinetics. *Transplant Proc*. 1998;30(4):1359-1364.

47. Neylan J. Effect of race and immunosuppression in renal transplantation: three-year survival results from a US multicenter, randomized trial. *Transplant Proc.* 1998;30(4):1355-1358.
48. Kim JS, Bellew CA, Silverstein DM, Aviles DH, Boineau FG, Vehaskari VM. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2005;68(3):1275-1281.
49. Hebert MF, Park JM, Chen Y-L, Akhtar S, Larson AM. Effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(1):89-94.
50. Mai I, Stormer E, Bauer S, Kruger H, Budde K, Roots I. Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(4):819-822.
51. Mekki Q, Lee C, Carrier S, et al. The effect of food on oral bioavailability of tacrolimus (FK506) in liver-transplant patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;53(2):229-229.
52. Sewing KF. Pharmacokinetics, dosing principles, and blood level monitoring of FK506. *Transplant Proc.* 1994;26(6):3267-3269.
53. Kane G, Lipsky J. Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(9):933-942.
54. Egashira K, Fukuda E, Onga T, et al. Pomelo-induced increase in the blood level of tacrolimus in a renal transplant patient. *Transplantation.* 2003;75(7):1057.
55. Kimikawa M, Kamoya K, Toma H, Effective TS. Effective oral administration of tacrolimus in renal transplant recipients. 2001:324-329.

56. Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, Plosker GL. Tacrolimus. *Drugs*. 2003;63(12):1247-1297.
57. Anglicheau D. Association of the Multidrug Resistance-1 Gene Single-Nucleotide Polymorphisms with the Tacrolimus Dose Requirements in Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(7):1889-1896.
58. 2010 Annual Transplant Report North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) [en línea] <http://www.emmes.com/study/ped/annlrept/2010_Report.pdf> [acceso 22 octubre 2014].
59. Kelly D, Jara P, Rodeck B, et al. Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomised European multicentre trial. *Lancet*. 2004;364(9439):1054-1061.
60. Vlaminck H, Maes B, Evers G, Verbeke G, Lerut E. Prospective Study on Late Consequences of Subclinical Non-Compliance with Immunosuppressive Therapy in Renal Transplant Patients. *Am J Transplant*. 2004;4(9):1509-1513.
61. Prytula A, Bouts A. Intra-patient variability in tacrolimus trough concentrations and renal function decline in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2012;16(6):613-618.
62. Farfán M, Cordova M, Morales J y cols. Prevalencia del polimorfismo genético CYP3A5*3 en niños trasplantados renales bajo tratamiento con tacrolimus. Resumen IV congreso de trasplante, Viña del Mar, Chile, 2013.
63. Thervet E, Lorient MA, Barbier S, et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(6):721-726.

64. Passey C, Birnbaum AK, Brundage RC, Oetting WS, Israni AK, Jacobson PA. Dosing equation for tacrolimus using genetic variants and clinical factors. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(6):948-957.
65. Dobbels F, Ruppert T, De Geest S, Decorte A, Van Damme-Lombaerts R, Fine RN. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: a systematic review. *Pediatr Transplant.* 2010;14(5):603-613. doi:10.1111/j.1399-3046.2010.01299.x.
66. Fine R, Becker Y, Geest S De. Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transplant.* 2009;9(1):35-41.
67. Decreto Supremo N°44. CHILE, Aprueba garantías explícitas en salud del régimen general de garantías en salud. Ministerio de Salud, Superintendencia de Salud, enero de 2007.
68. De Wildt SN, Van Schaik RHN, Soldin OP, et al. The interactions of age, genetics, and disease severity on tacrolimus dosing requirements after pediatric kidney and liver transplantation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(12):1231-1241.
69. Paz FB de, Rueda E. Características farmacocinéticas de los fármacos en la edad pediátrica. *AFT.* 2004. http://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0,5&q=caracteristicas+farmacocineticas+de+los+farmacos+en+la+edad+pediatrica#0. Accessed December 11, 2014.
70. Rianthavorn P, Ettenger RB. Medication non-adherence in the adolescent renal transplant recipient: a clinician's viewpoint. *Pediatr Transplant.* 2005;9(3):398-407.
71. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, José Faus M. Revisión de tests de medición del cumplimiento

terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Atención Primaria*. 2008;40(8):413-417.

72. Christiaans M, van Duijnhoven E, Beysens T, Undre N, Schäfer A, van Hooff J. Effect of Breakfast on the Oral Bioavailability of Tacrolimus and Changes in Pharmacokinetics at Different Times Posttransplant in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 1998;30(4):1271-1273.
73. Pinsky BW, Takemoto SK, Lentine KL, Burroughs TE, Schnitzler M a, Salvalaggio PR. Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. *Am J Transplant*. 2009;9(11):2597-2606.
74. Delucchi A, Gutierrez H, Arrellano P, Slater C, Meneses M, López I. Factors that influence nonadherence in immunosuppressant treatment in pediatric transplant recipients: a proposal for an educational strategy. *Transplant Proc*. 2008;40(9):3241-3243.

ANEXOS

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y PLAN DE ACCIONES CLÍNICAS.

Etapa ERC*	VFG** (ml/min/1,73 m2)	Descripción	Plan de Acción***
Riesgo ERC	>60 (sin daño renal)	Factores de riesgo ERC	*Evaluación riesgo ERC (Diabetes, HA) *Reducción riesgo ERC
1	>90 (con daño renal)	VFG normal con daño renal	*Diagnóstico y tratamiento *Tratamiento condiciones comórbidas *Reducir progresión *Reducir riesgo cardiovascular
2	60-89 (con daño renal)	VFG levemente reducida con daño renal	*Estimar velocidad de progresión renal
3	30-59	VFG moderadamente reducida	*Evaluar y tratar complicaciones
4	15-29	VFG severamente reducida	*Preparación para terapias de sustitución renal
5	<15 (o diálisis)	Falla renal terminal	*Terapias de sustitución renal (Si hay uremia)

* ERC: Enfermedad Renal Crónica

** VFG: Velocidad de Filtración Glomerular

***El plan de acción de cada etapa incluye acciones de etapas precedentes

ANEXO 2. FICHA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

Ficha de Seguimiento Farmacoterapéutico												
Diagnóstico:			N° Ficha:		Fecha nacimiento:		Díálisis:					
Patologías Concomitantes:			Fecha Trasplante:		DV	DC	N° Trasplante:					
Fecha												
Peso												
Talla/ Sup. corporal												
Hospitalización												
Electrolitos Plasmáticos												
Sodio [135.0-148.0] mmol/L												
Potasio [3.50-4.50] mmol/L												
Cloro [98.0-107.0]mmol/L												
Ca [8.1-10.4] mg/dL												
P [2.5-4.5]mg/dL												
Oca Sanguinea pH [7.31-7.44]												
Creatinina [0.7-1.2] mg/dL												
BUN [5-25]mg/dL												
Albumina [3.8-5.4] g/dL												
GPT/GOT/GGT												
Hematología												
Eritrocitos [3.0-9.0] M/uL												
Prednisona (sí/ no) y dosis												
Tacrolimus												
Niveles Plasmáticos [ng/ml]			> 3 meses Post Tx Renal 5-10 ng/mL						< 3 meses Post Tx Renal 10-15 ng/mL			
Dosis												
MMF o Micofenolato												
Información Adicional			Biopsia renal:		Resultado		Fecha:				Cel decoy:	
			VFG									
			Crea basal									
Obse rvaciones												

ANEXO 3. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Ficha de Seguimiento Farmacoterapéutico				Investigador: Interno QF Cristina Macarena Gálvez		
1. Datos del Paciente						
Nombre:					Nº Ficha:	
Sexo:	Peso:	Talla:	IMC:			
Edad:	Fecha de nacimiento:			Escolaridad:		
Dirección:			Teléfono:			
Previsión de salud: Fonasa A B C D			Otra:			
2. Datos del Cuidador						
Nombre del cuidador:					Sexo: F M	Edad:
Escolaridad: <8__ 9-12__ 12 y más__ Sin escolaridad__				Ocupación:		
Parentesco:				Médico Tratante:		
3. Datos Clínicos						
Diagnóstico:			Fecha de diagnóstico:			
Fecha de trasplante:			Edad al trasplantarse:			
Nº de Trasplantes:			Motivos de otros Trasplantes:			
Comorbilidades:						
4. Anamnesis Farmacologica						
i) Registro de medicamentos post-trasplante renal actual.						
Medicamento	Presentación	Dosis diaria mg	Unidades	Horario	Adh	
Azatioprina						
Ciclosporina						
Micofenolato						
Rapamicina						
Tacrolimus						
Prednisona						
Enalapril						
Nifedipino R						
Ácido Fólico						
Bicarbonato						
Carbonato de Ca						
Kayexalate						
Sulfato ferroso						
Omeprazol						
Oxalato de Ca						
Saizen						
Aciclovir						
Cefadroxilo						
Cotrimoxazol						
Isoniazida						
Valganciclovir						

5. Evaluación Adherencia									
I)Evaluación de Adherencia Moriski-green modificado									
Receptor	Etapa	1	2	3	4				%ADH
Paciente	A								
	B								
Cuidador	A								
	B								
II)Escala visual análoga									
Mdto.	EVAI	EVAII	EVAIII	Mdto.	EVAI	EVAII	EVAIII		
6.¿Porque no administra sus medicamentos?									
Olvido		Muchas dosis		No percibe mejora					
No retira		No disponible en fcia		Desmotivación					
Siente que le hacen mal					Causa:				
Paciente adherente									
	Sí	No	Clasificación SCAM:						
7.Ha sido entrevistado anteriormente:									
Fecha:									
8. Retiro del estudio:									
Fecha:									
Causa:									
9. Observaciones									

10. Caracterización de Uso de Tacrolimus

1. ¿Quién administrar los medicamentos?	
Pcte. Directamente	
Cuidador directamente	
Supervisado por cuidador	
Participa otra persona	
¿Quién?	

2. ¿Cómo lo toma?			
Horario:			
Alimentos	Con__	Sin__	Antes
			Despues
Con agua			Con bebida
Con leche			Sin nada
Entero	Partido	Molido	Muerde

Anamnesis Farmacológica

a. Medicamentos prescritos en los últimos 60 días (diferentes a los de nefrología)

Medicamentos	Dosis diaria	Fecha Inicio	Fecha término

b. ¿Usted le administra medicamentos distintos a los prescritos por médicos? (incluya plantas medicinales, medicamentos homeopáticos o cambios en la dieta)

Tto Complementario	Razón de uso	Dosis Diaria	Fecha de inicio	Fecha de Término

c. Reacciones adversas a medicamentos detectadas

Medicamentos	Dosis diaria (mg)	Reacción	Fecha

Observaciones: _____

ANEXO 4. FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO

SERVICIO DE SALUD METROPOLITANO SUR
HOSPITAL DR. EXEQUIEL GONZÁLEZ CORTÉS
UNIDAD DE FARMACIA AMBULATORIA Versión
n°2/20 de agosto de 2013

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO

TITULO DEL PROTOCOLO: "Protocolo de administración de tacrolimus en pacientes pediátricos trasplantados renales"

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Interna Egresada Q.F. Cristina Gálvez Rojas, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Sergio Livingstone (Ex-Olivos) 1007, Independencia, Teléfono 88917750.

Yo _____ en mi calidad de _____ del paciente _____ entiendo que:

Se me ha solicitado participar en un proyecto de investigación que tiene como objetivo analizar todos los factores que pudiesen afectar las concentraciones de tacrolimus con la finalidad de crear un protocolo de administración en pacientes pediátricos menores de 18 años que han sido sometidos a trasplante renal que son atendidos ambulatoriamente en la Unidad de Farmacia del Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Al participar en este estudio, yo estoy de acuerdo en permitir la revisión de la ficha médica del menor a mi cargo, aceptar que sea entrevistado por el investigador principal, que se me realicen llamadas telefónicas y otorgar la información necesaria sobre los medicamentos que administro.

- a) Este procedimiento no presentará ningún riesgo adicional, ya que no se someterá al menor a ningún procedimiento ni tratamiento nuevo ni de prueba.
- b) Este procedimiento no contempla tratamientos alternativos; en el caso que decida no participar en el estudio, recibiré la atención médica y farmacéutica habitual.
- c) Cualquier pregunta que yo quiera hacer con relación a mi participación en este estudio deberá ser contestado por:

Interna Q.F. Cristina Gálvez Rojas, Fac. de Cs. Qcas. y Farmacéuticas de U. de Chile. Teléfono 88917750.

Q.F. Claudio González, Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Teléfono 25765887

Prof. Marcela Jirón Aliste, Fac. de Cs. Qcas. y Farmacéuticas de la U. de Chile. Teléfono 29782838

Comité ético-científico del Servicio de Salud Metropolitano Sur (SSMS) Presidenta Sra. Verónica Rivera Sciaraffia, dirección: Avenida Santa Rosa N°3453, comuna San Miguel, Santiago de Chile al teléfono 56-25763850, Celular Institucional: 9-58582831, correo electrónico: verónica.rivera@redsalud.gov.cl.

d) Yo podré retirarme de este estudio en cualquier momento sin ser obligado/a dar razones y sin que esto me perjudique en mi calidad de paciente o usuario.

e) Los resultados de este estudio pueden ser publicados, pero el nombre o identidad del menor no será revelado y los datos clínicos y experimentales permanecerán en forma confidencial, a menos que la identidad sea solicitada por ley.

f) Mi consentimiento está dado voluntariamente sin que haya sido forzado u obligado.

Firma de la persona que entrega el consentimiento

Fecha:

Nombre y Firma del investigador

Fecha:

Nombre y firma del director del hospital
(O persona delegada)

Fecha:

ANEXO 5. CUESTIONARIO MORISKY- GREEN

Consiste en solicitar al paciente y/o cuidador que conteste unas preguntas previamente definidas para, en función, de sus respuestas, poder valorar el grado de cumplimiento.

Cuestionario Morisky-Green

1	¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?	SI	NO
2	¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?	SI	NO
3	Cuando se encuentra bien, ¿Deja de tomar la medicación?	SI	NO
4	Si alguna vez se siente mal ¿Deja de tomarla?	SI	NO

Se considera al paciente como cumplidor cuando éste responda en forma correcta a las 4 preguntas:

- Pregunta 1: NO -
- Pregunta 2: SI -
- Pregunta 3: NO
- Pregunta 4: NO

ANEXO 6. CUESTIONARIO SMAQ VALIDADO PARA TACROLIMUS

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA DEL PACIENTE CON EL TRATAMIENTO (SMAQ)

El presente cuestionario se refiere al grado de cumplimiento que usted hace del tratamiento inmunosupresor que le ha prescrito el médico para su trasplante. Por favor, responda a todas las preguntas indicando la opción que crea conveniente en cada caso. Por favor, recuerde que sus respuestas son confidenciales y conteste de la forma más sincera posible. **MUCHAS GRACIAS.**

1. ¿Toma siempre la medicación a la hora indicada?
 Sí
 No

2. En caso de sentirse mal ¿ha dejado de tomar la medicación alguna vez?
 Sí
 No

3. En alguna ocasión ¿se ha olvidado de tomar la medicación?
 Sí
 No

4. Durante el fin de semana ¿se ha olvidado de alguna toma de la medicación?
 Sí
 No

5. En la ÚLTIMA SEMANA, ¿CUÁNTAS VECES no tomó alguna dosis?
 Ninguna vez
 1 a 2 veces
 3 a 5 veces
 6 a 10 veces
 Más de 10 veces

6. DESDE LA ÚLTIMA VISITA, ¿Cuántos días completos no tomó la medicación?
Días: _____

ANEXO 7. PLANILLA DE REGISTRO DE DISPENSACIÓN

Nombre de paciente:					
Medicamento dosis-frecuencia	Cantidad despachada	Cantidad despachada	Cantidad despachada	Cantidad despachada	Cantidad despachada
Fecha despacho					
Nº días despachados					
Delta días					
%ADH disp					
Fecha prox entrega					

ANEXO 8. ESCALA VISUAL ANÁLOGA DE CUMPLIMIENTO

Consiste en solicitar al paciente que haga una estimación de cuál ha sido el grado de cumplimiento terapéutico durante las últimas 4 semanas, para cada uno de los fármacos que esté tomando utilizando una escala visual validada.

Para hacer esa estimación se le pide al paciente que marque con una cruz, el porcentaje de cumplimiento (en valor del 0% al 100%).

ESCALA VISUAL ANÁLOGA (EVA)

1. Indique los nombres de los medicamentos que ha estado tomando durante las últimas cuatro semanas.

Fármaco A		Fármaco E	
Fármaco B		Fármaco F	
Fármaco C		Fármaco G	
Fármaco D		Fármaco H	

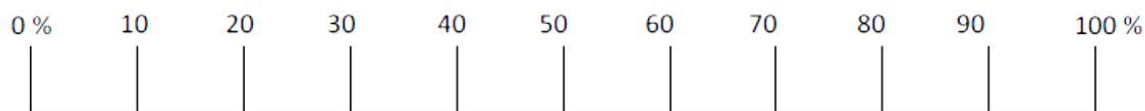
2. Para cada uno de los medicamentos que toma, marque con una cruz sobre la línea aquel punto que usted considera representa cómo se ha tomado la medicación durante las **últimas 4 semanas** (marque sobre las líneas divisorias, no en el espacio intermedio)

Teniendo en cuenta que:

0 % Significa que no ha tomado el medicamento

50% Significa que ha tomado **la mitad** de la dosis del medicamento

100% Significa que ha tomado **todas** las dosis de medicamentos



ANEXO 9. CONSENTIMIENTO DEL COMITÉ DE ÉTICA PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.



MEMO N°: 368 /

MAT.: Evaluación final de Protocolo que se indica.

Santiago, 17 de Octubre de 2013

Q.F. CRISTINA GALVEZ ROJAS
INVESTIGADORA PRINCIPAL
ESTUDIO "PROTOKOLO DE ADMINISTRACION DE TACROLIMUS EN PACIENTES PEDIATRICOS TRANSPLANTADOS RENALES"
HOSPITAL EXEQUIEL GONZALEZ CORTES
PRESENTE

Informamos a usted que los miembros del Comité Ético Científico (CEC) del Servicio de Salud Metropolitano Sur (SSMS), en sesión del día 24/09/13, ha tomado conocimiento y evaluado los siguientes antecedentes del estudio "**Protocolo DE ADMINISTRACION DE TACROLIMUS EN PACIENTES PEDIATRICOS TRANSPLANTADOS RENALES**", remitidos mediante carta fechada y recepcionada por este CEC el 28/08/13:

I. Antecedentes revisados y evaluados por la Directiva del CEC el 24/09/13:

1. Carta fechada 28/08/13, dirigida a la Presidenta del Comité Ético Científico, firmada por Q.F. Claudio González Muñoz, Farmacéutico Clínico, Hospital González Cortés, enviando documentación solicitada para evaluación de este estudio, que será realizado en las dependencias del Hospital Exequiel González Cortés y la Investigadora Principal es la Q.F. Cristina Gálvez Rojas.
2. Dos copias del Proyecto de Investigación "Protocolo de Administración de Tacrolimus en pacientes pediátricos transplantados renales.
3. Dos copias originales del Formulario de Información y Consentimiento, versión N° 2 del 20/08/13.
4. Certificado que acredita que la Dirección del Hospital Exequiel González Cortés está en conocimiento del estudio del estudio y que autoriza su ejecución.
5. Curriculum Vitae del investigador principal, Q.F. Cristina Gálvez Rojas.
6. Curriculum Vitae del tutor de la investigación, Q.F. Claudio González Muñoz
7. Curriculum Vitae de las Co-Investigadoras, Marcela Jirón y Elena Vega.
8. Carta solicitud de exención del pago, firmada por la Directora del Hospital Dr. Exequiel González Cortés.

Por lo anterior, los miembros del Comité Ético Científico, determinan, con fecha 24/09/13, que **el Estudio no presenta reparos Éticos y lo aprueban**; por lo que se remite firmado, timbrado y fechado:

- Original del Formulario de Información y Consentimiento, versión N° 2 del 20/08/13.

II. La aprobación de este Estudio se fundamenta en el conocimiento y cumplimiento de lo siguiente:

- Norma Técnica N°57 "Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos", del Ministerio de Salud, 2001.
- Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos.
- La Ley N° 19.628 legisla sobre "Protección de la vida privada en lo concerniente a datos personales"
- La Ley N° 20.120 regula la "Investigación científica en el ser humano, su genoma y prohíbe la clonación humana". (Oficio N°114 del 22/11/10, tomado Razón por Contraloría General De La República el 02/11/11).
- Reglamento de la Ley 20.120, aprobado por oficio N° 114, del 22/11/2010, de la Presidencia de la Republica, tomando Razón por la contraloría General de la República, el 02/11/2011.

- La Ley 20.584, que regula "los Derechos y Deberes que tienen las personas, en relación con acciones vinculadas a su atención en salud", desde una perspectiva de la ética pública, aplicando el código de buenas prácticas.
- Circular N° A15/15 del 18/04/2013 del Ministerio de Salud del Gobierno de Chile, de Emisión de Consentimiento de Personas Participantes de una Investigación Científica.
- Declaración de Helsinki
- Valor Científico y social.

III. Se adjuntan los siguientes documentos:

- Listado de Asistencia de la Reunión del Comité Ético Científico SSMS del 24 de Septiembre del 2013.
- Memo N° 60 del 20 de abril de 2010, referente a Informe de Reportes Adversos.
- Informe de marzo 2012, referente al Consentimiento Informado en la aplicación de pruebas Farmacogénicas, en Protocolos Médicos aplicado a paciente del Servicio de Salud Metropolitano Sur.
- Declaración de Cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, del 04 de abril de 2012.
- Ordinario N° 730 del 28 de mayo de 2012, referente a Eventos Adversos Graves.
- Ordinario N° 643 del 26 de abril de 2013, en el que se solicita dar máxima difusión a Circular de emisión de Consentimiento de personas participantes de una investigación científica.

Solicitamos a usted comunicar a este Comité el inicio de la ejecución del estudio e informar lo siguiente:

- Estado de avance y los eventos observados asociados y no asociados con el estudio.
- Rechazo de participación de los sujetos
- Número de sujetos enrolados
- Cualquier antecedente importante que se observe durante la ejecución de la investigación.

Sin otro particular, saluda atentamente a Ud.,

SERVICIO DE SALUD
METROPOLITANO SUR
DR. VERÓNICA RIVERA SCIARAFFIA
PRESIDENTA
COMITÉ ÉTICO
CIENTÍFICO
S.S.M.S.

DR. HECTOR JORQUERA VERGARA
SECRETARIO
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
S.S.M.S.

C./c.:

- **Directora Hospital Exequiel González C.**
- Archivo Memos CEC SSMS.
- Archivo Protocolo Indicado.
- Oficina de Partes SSMS

**ANEXO 10. LISTADO DE MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES
DISPONIBLES EN EL HOSPITAL DR. EXEQUIEL GONZÁLEZ CORTÉS.**

Principio activo	Presentación	
	Antes de Julio de 2013	Después Julio de 2013
Tacrolimus	Liberación convencional: • Prograf [®] 0,5 mg, caja x 50 CP • Prograf [®] 1,0 mg, caja x 100 CP • Prograf [®] 0,5 mg, caja x 50 CP Acción prolongada: • Prograf XL [®] 0,5 mg, caja x 50 CP • Prograf XL [®] 1,0 mg, caja x100 CP • Prograf XL [®] 0,5 mg, caja x 50 CP	Liberación convencional: • Cidimus [®] 0,5 mg, caja x 50 CP • Cidimus [®] 1,0 mg, caja x 100 CP • Cidimus [®] 0,5 mg, caja x 50 CP Acción prolongada: • Prograf XL [®] 0,5 mg, caja x 50 CP • Prograf XL [®] 1,0 mg, caja x100 CP • Prograf XL [®] 0,5 mg, caja x 50 CP
Ácido Micofenólico	Antes de Agosto 2013	Después de Agosto de 2013
	Micofenolato Mofetilo: • Cellcept [®] 500 mg, caja x 50 CP • Cellcept [®] 250 mg, caja x 100 CP • Micofenolato Mofetilo 125 mg, frasco 30 CP* Micofenolato Sódico-Recubrimiento Entérico: • Myfortic [®] 360 mg, caja x 120 CM • Myfortic [®] 180 mg, caja x 120 CM	Micofenolato Mofetilo: • Micofenolato Mofetilo [®] 500 mg, caja x 50 CP • Micofenolato Mofetilo [®] 250 mg, caja x 100 CP • Micofenolato Mofetilo 125 mg, frasco 30 CP* Micofenolato Sódico-Recubrimiento Entérico: • Myfortic [®] 360 mg, caja x 120 CM • Myfortic [®] 180 mg, caja x 120 CM
Ciclosporina-A	Antes de Agosto 2013	
	• Neoral [®] 100 mg, caja x 50 CP • Neoral [®] 50 mg, caja x 50 CP • Neora I [®] 25 mg, caja x 50 CP • Neoral [®] 10 mg, caja x 60 CP • Neoral [®] 100 mg/ ml, frasco x 50 ml SO	
Rapamicina	• Rapamune [®] 1 mg, caja x 100 grageas • Rapamune [®] 1mg/ml, frasco x 60 ml SO	
Prednisona	• Prednisona 20 mg, blíster x 10 CM • Prednisona 5 mg, blíster x 20 CM • Prednisona 20 mg/5 ml, frasco x 60 ml SO	

ANEXO 11. RESULTADOS DE CUMPLIMIENTO PARA REGISTRO DE DISPENSACIÓN Y EVA

Tabla 10. Porcentaje de Cumplimiento para tacrolimus según % de cumplimiento según registro de dispensación (n= 36) y % cumplimiento EVA (n= 32).

	Cumplidores	Incumplidores	Total
Característica	X ± DE*	X ± DE*	X ± DE*
% Cumplimiento RD*	94,2 ± 6,9	92,2 ± 8,4	93,2 ± 7,6
% Cumplimiento EVA**	99,7 ± 1,3	99,2 ± 2,6	99,5 ± 2,6

*X±DE: Promedio ± desviación estándar

ANEXO 12. FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

En pacientes mayores de 14 años se aplicó*:

1.- Fórmula de Cockcroft Galt = $(140 - \text{edad}) \times \text{peso} / \text{creatinina} \times 72$

- Para mujeres el resultado obtenido se debe multiplicar por 0,85

En pacientes menores de 14 años se aplicó*:

2.- Fórmula de Schwartz = $\text{Talla (cm)} \times K / \text{creatinina}$

- $K = 0,55$ en preescolares y escolares

* Se definió ese criterio de aplicación en base a opinión de experto