

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA  
Facultad de Ciencias y Humanidades  
Departamento de Química Farmacéutica



**Evaluación económica del resultado de terapia de la co-administración de Ketoconazol y Tacrolimus en un protocolo de inmunosupresión en pacientes pediátricos con trasplante de riñón a través de la revisión de expedientes**

Trabajo de graduación presentado por  
Marilia Fuentes Ortiz  
para optar al grado académico de Licenciada en Química  
Farmacéutica

Guatemala,

2017



**Evaluación económica del resultado de terapia de la co-administración de Ketoconazol y Tacrolimus en un protocolo de inmunosupresión en pacientes pediátricos con trasplante de riñón a través de la revisión de expedientes**

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA  
Facultad de Ciencias y Humanidades  
Departamento de Química Farmacéutica



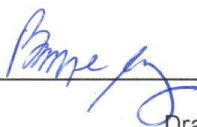
**Evaluación económica del resultado de terapia de la co-administración de Ketoconazol y Tacrolimus en un protocolo de inmunosupresión en pacientes pediátricos con trasplante de riñón a través de la revisión de expedientes**

Trabajo de graduación presentado por  
Marilia Fuentes Ortiz  
para optar al grado académico de Licenciada en Química  
Farmacéutica


Guatemala,


2017


Vo. Bo. :

(f)   
Dra. Brooke Ramay  
(Asesor)

Tribunal Examinador:

(f)   
Dra. Brooke Ramay

(f)   
Doctor Randall Lou

(f)   
Doctor Elfego Rolando López García.  
Director  
Departamento de Química Farmacéutica

Fecha de aprobación: Guatemala, 17 de marzo 2017

---

## PREFACIO

Quiero hacer una mención especial a mis padres y hermano, gracias a su apoyo incondicional durante todo mi trayecto universitario, el día de hoy logro alcanzar una de mis metas más anheladas. Son y seguirán siendo mi pilar e inspiración para alcanzar todos mis sueños.

Agradezco a FUNDANIER, por abrir las puertas de sus instalaciones y permitirme trabajar en este proyecto de investigación.

Por último, pero no menos importante, agradezco a Dios por trazar el camino adecuado para culminar esta etapa de mi vida.

## CONTENIDO

	<b>Página</b>
PREFACIO .....	v
LISTA DE CUADROS .....	ix
RESUMEN .....	x
1 INTRODUCCIÓN .....	1
2 MARCO CONCEPTUAL .....	3
2.1 Antecedentes .....	3
2.1.1 Nefrología y salud pública .....	3
2.1.2 Nefrología en Guatemala .....	3
2.1.3 Fundación para El Niño Enfermo Renal-FUNDANIER .....	5
2.1.4 Costos de terapia de reemplazo renal pediátrico (trasplante) ...	5
2.1.5 Terapia combinada tacrolimus y ketoconazol .....	6
2.1.6 Revisión de expedientes .....	9
2.2 Justificación .....	10
2.3 Planteamiento del problema .....	11
2.4 Alcances y límites .....	11
3 MARCO TEÓRICO .....	12
3.1 Insuficiencia renal .....	12
3.2 Terapia de reemplazo renal pediátrico (trasplante) .....	13
3.3 Protocolos de inmunosupresión .....	14
3.4 Terapia de inducción .....	15
3.4.1 Propósito .....	15
3.4.2 Medicamentos .....	15
3.5 Terapia de mantenimiento .....	17
3.5.1 Propósito .....	17
3.5.2 Medicamentos .....	17
3.6 Tacrolimus .....	19
3.6.1 Mecanismo de acción .....	19

3.6.2	Farmacocinética .....	19
3.6.3	Farmacocinética en pacientes pediátricos .....	19
3.6.4	Dosis en pacientes pediátricos .....	20
3.6.5	Métodos de determinación .....	20
3.6.6	Efectos secundarios .....	21
3.6.7	Interacciones .....	22
3.7	Ketoconazol .....	22
3.7.1	Mecanismo de acción .....	22
3.7.2	Seguridad .....	23
4	MARCO METODOLÓGICO .....	24
4.1	Objetivos .....	24
4.1.1	General .....	24
4.1.2	Específicos .....	24
4.2	Población .....	24
4.3	Muestra .....	25
4.4	Procedimiento .....	25
4.4.1	Revisión bibliográfica y desarrollo del protocolo .....	25
4.4.2	Desarrollo y validación del instrumento .....	25
4.4.3	Revisión por parte del comité de ética UVG .....	26
4.4.4	Selección de expedientes .....	26
4.4.5	Revisión de expedientes .....	27
4.4.6	Publicación .....	28
4.5	Instrumentos .....	28
4.6	Riesgos y beneficios .....	28
4.7	Diseño de la investigación .....	29
4.8	Análisis estadístico .....	29
5	MARCO OPERATIVO .....	31
5.1	Recolección y tratamiento de datos .....	31
5.2	Recursos humanos .....	31



5.2.1	Autora: Marilia Fuentes Ortiz .....	31
5.2.2	Asesora: Dra. Brooke Ramay, Universidad del valle de Guatemala..	31
5.2.3	Colaborador: Dr. Randall Lou, Médico FUNDANIER .....	31
5.2.4	Colaboradora: Dra. Sindy Méndez, Médico FUNDANIER .....	31
6	RESULTADOS .....	32
6.1	Datos demográficos .....	32
6.2	Control del trasplantado pre-ketoconazol .....	33
6.3	Control del trasplantado pos-ketoconazol .....	33
6.4	Control del trasplantado pre versus pos-ketoconazol .....	34
6.5	Ahorro monetario del trasplantado pre versus pos-ketoconazol .....	35
6.6	Niveles basales versus pos-ketoconazol .....	35
6.7	TFG a lo largo del período estudiado .....	36
6.8	Efectos secundarios .....	37
7	DISCUSIÓN .....	39
8	CONCLUSIONES .....	44
9	RECOMENDACIONES .....	46
10	ANEXOS .....	47
11	BIBLIOGRAFÍA .....	49
12	GLOSARIO .....	55

## LISTA DE CUADROS

Cuadro		Página
1	Clasificación de insuficiencia renal aguda por su mecanismo de alteración .....	12
2	Descripción de medicamentos utilizados en la etapa de inducción para terapia de trasplante real .....	15
3	Protocolos Inmunosupresión en Terapia de Inducción .....	16
4	Protocolos Inmunosupresión en Terapia de Mantenimiento .....	18
5	Farmacocinética Tacrolimus .....	19
6	Comparación de parámetros farmacocinéticos en pacientes pediátricos versus pacientes adultos .....	20
7	Efectos secundarios de Tacrolimus .....	21
8	Interacciones de Tacrolimus .....	22
9	Descripción de visitas .....	27
10	Creatinina y niveles de TAC en visita basal (V-1) .....	32
11	Comparación de talla, edad y peso entre primera visita (V-5) y última visita (V-5) .....	32
12	Valor-p de dosis de TAC, niveles de TAC y creatinina entre visitas previo a asociar el protocolo de inmunosupresión con Ketoconazol ....	33
13	Valor-p de dosis de TAC, niveles de TAC, creatinina y dosis de Ketoconazol entre visitas después a asociar el protocolo de inmunosupresión con Ketoconazol .....	34
14	Comparación de medias de dosis de Tacrolimus, Niveles de Tacrolimus y Creatinina de visitas pre-Ketoconazol vrs. post-Ketoconazol con su porcentaje de reducción .....	35
15	Valor-p de dosis de TAC, niveles de TAC y creatinina entre visitas post-Ketoconazol (V1, V3, V5) vrs visita basal (V-1) .....	36
16	Valor-p de TFG de primer visita (V5) vrs última visita (V-5) .....	36
17	Porcentaje de frecuencia de elevación de creatinina, ingresos hospitalarios y rechazos documentados pre y post-ketoconazol .....	37

## RESUMEN

Los pacientes con trasplante de riñón son sometidos a un protocolo de inmunosupresión y se ven comprometidos a incluir Tacrolimus en su régimen diario. Este medicamento es de acceso limitado en el sistema de salud guatemalteco por su costo elevado, lo cual genera polémica pues la mayoría de pacientes que acceden a sistemas públicos son de escasos recursos.

Considerando que el protocolo de inmunosupresión incluye Tacrolimus, el objetivo principal de la presente investigación fue generar información para evidenciar que al agregarle Ketoconazol se logra estimular su efecto terapéutico obteniendo una reducción de costos en la terapia y mejor acceso a medicamentos.

Para esto se desarrolló una revisión retrospectiva de 25 expedientes clínicos de pacientes tratados en la unidad de nefrología del hospital Roosevelt FUNADANIER, que representan la totalidad de la población que cumplen los criterios de inclusión descritos más adelante. Se ejecutó la recolección de datos en instalaciones de FUNADANIER manteniendo la identidad de los pacientes anónima, se procesaron los datos con hojas de cálculo Excel y con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 15.0 para windows. Se aplicó análisis estadístico descriptivo (media, moda y varianza) y se aplicó prueba-t para comparar muestras relacionadas.

Se compararon diferentes variables clínicas de los pacientes antes y después de agregar Ketoconazol; Entre los hallazgos más relevantes se encontró que la dosis de Tacrolimus disminuyó significativamente un 34.32% ( $p=0.000$ ), lo cual puede traducirse en un ahorro de Q75,228.94 anuales en el tratamiento por paciente. Sin embargo, también se encontró que los niveles de creatinina en sangre aumentaron significativamente un 6.90% ( $p=0.003$ ); esto demuestra que el funcionamiento de los riñones se hizo más deficiente con el tiempo.

Se concluye que la alternativa de terapia mediante la adición de Ketoconazol a un protocolo de inmunosupresión brinda una solución inmediata pues hace que el tratamiento sea económicamente más accesible manteniendo la efectividad clínica en pacientes pediátricos con trasplante renal. Es recomendable tener un control cauteloso de los efectos adversos a largo plazo causados por el Ketoconazol debido a que recientes estudios han encontrado que el medicamento está asociado con fallo renal. Se promueve investigar otras alternativas, como reemplazar Ketoconazol con Ritonavir.

Se sugiere dar a conocer la evidencia científica que existe a las autoridades correspondientes para promover un cambio en las políticas públicas que aseguren accesibilidad a medicamentos que se ven asociados con la supervivencia y calidad de vida de pacientes guatemaltecos.

## 1. INTRODUCCIÓN

Guatemala es un país en vías de desarrollo. En 44% de sus municipios, tres de cada cuatro personas viven en extrema pobreza (Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, 2015). Las enfermedades no son selectivas para personas que pueden cubrir los costos de algún tratamiento a largo plazo; tal es el caso de la Enfermedad Renal Crónica (ERC). Los pacientes sometidos a trasplante renal deben acceder mensualmente a una terapia de inmunosupresión para evitar infecciones o rechazo del injerto. Los medicamentos empleados son delicados debido a la cantidad que se necesitan para llevar a cabo la terapia, sus efectos secundarios, adherencia y alto costo. En la Fundación para el Niño Enfermo Renal (FUNDANIER) el principal objetivo es brindar tratamiento a niños y adolescentes por medio de servicios de nefrología pediátrica, hipertensión, diálisis y trasplantes (“Fundanier - Fundación del Niño Enfermo Renal,” 2015)

*“FUNDANIER ha sido el motor que ha facilitado los cambios en el sistema de salud de Guatemala con el fin de establecer un programa integral de nefrología pediátrica”*(Casimiro, Lou-Meda, Solomons, &Schümann, 2013).

Un pilar fundamental de la terapia después del trasplante renal es el uso de Tacrolimus. No obstante, para FUNDANIER y sus donantes no siempre están en la disposición de proveer este medicamento debido al alto costo. Se ha evidenciado en otros países como México, India y Egipto que al agregar Ketoconazol al protocolo de inmunosupresión ocurre una interacción farmacocinética de la enzima P450 CYP3A4 dando como resultado un aumento de la biodisponibilidad del Tacrolimus en un 50% lo cual hace posible disminuir su dosis y consecuentemente los costos en la terapia (El-Husseini *et al.*, 2004; Medeiros-Domingo *et al.*, 2005; Soltero, Carbajal, Rodríguez-Montalvo, & Valdés, n.d.). A pesar de la evidencia encontrada en otros países, no se posee información de esta coadministración en pacientes pediátricos de trasplante renal provenientes de Guatemala.

El propósito de este trabajo es generar información acerca de la práctica clínica en FUDNAINER que evidencie la reducción de costos, conservando seguridad y efectividad en la terapia de inmunosupresión; revisando retrospectivamente expedientes de pacientes pediátricos de trasplante renal atendidos en FUNDANIER, en los que consta que al agregar Ketoconazol a la monoterapia de Tacrolimus se logra estimular su efecto terapéutico haciendo factible una reducción de requerimiento de dosis del medicamento más caro, Tacrolimus. Esta alternativa promueve el acceso a medicamentos para pacientes pediátricos guatemaltecos de trasplante renal de escasos recursos económicos que necesitan de este tratamiento para sobrevivir.

## **2. MARCO CONCEPTUAL**

### **2.1. Antecedentes**

2.1.1. Nefrología y Salud Pública. La Nefrología es la rama de la medicina que se ocupa de la función renal (estructura y función del riñón). Incluye la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades renales, especialmente cuando se trata de insuficiencia renal aguda o crónica (Kliegman, Stanton, Schor, Geme, & Behrman, 2012). Según La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2012 fallecieron 56 millones de personas siendo el 68% de estas muertes causa de enfermedades no trasmisibles tales como cáncer, diabetes, insuficiencia renal y neumopatías hepáticas, entre otras. Casi el 75% de las muertes de esta índole correspondieron a países de ingresos bajos y medianos (“WHO | World Health Organization,” 2012).

En la sesión 152 de su Comité Ejecutivo llevada a cabo en Washington del 17 al 21 de junio de 2013, la OMS refiriéndose a la Enfermedad Renal Crónica (ERC) declaró: “Este tipo de enfermedad renal crónica es un problema apremiante y grave de salud pública, tomando en consideración su alta incidencia, prevalencia y mortalidad, así como la demanda insatisfecha de atención de salud, y la carga para las propias familias, comunidades, los sistemas de salud y la sociedad en general” (MAEC, 2013)

2.1.2. Nefrología en Guatemala. Los problemas de salud en Guatemala nacen de mala alimentación, contaminación, falta de educación o por defectos congénitos; el 50% de los niños guatemaltecos mueren por malnutrición crónica. Los bienes están mal distribuidos lo cual ubica a la mayoría de la población en áreas urbanas y rurales de bajos recursos. Para estas personas el agua es un recurso escaso, en el interior del país una familia de 8 integrantes sobrevive dos días con una tinaja de 20 litros de capacidad utilizada para cocinar, higiene e ingesta. La prioridad de las familias en este entorno no es educación o salud, es supervivencia, lo cual las cataloga como una población susceptible a enfermedades (Gamarro, 2014).

Como consecuencia a los factores mencionados con anterioridad existe poco alcance a una alimentación balanceada, para los padres es más barato y

realista comprar frituras o golosinas en una tienda porque los precios de alimentos nutritivos son inalcanzables para ellos. Esto origina malas costumbres alimenticias en menores de edad, existe un abuso hacia las bebidas carbonatadas y una alta exposición a agua contaminada con químicos promoviendo problemas de insuficiencia renal (Lou-Meda, 2006). El agua contaminada es una de las causas entre muchas-, por lo cual existen altas tasas de insuficiencia renal en el país.

Un estudio realizado entre los años 1995 y 2006 en Dinamarca con 7636 pacientes expuestos a terapia de reemplazo renal, evidencia que existe una relación significativa positiva entre el estatus socioeconómico y la ERC; se expone que la incidencia de esta enfermedad es alta en pacientes de bajo ingreso económico y poco acceso a la educación (Hommel, Rasmussen, Kamper, & Madsen, 2010). El tratamiento al que debe someterse un paciente antes, durante y después de un trasplante renal es crítico para asegurar el éxito de la terapia.

El primer servicio de Nefrología en Guatemala fue creado en 1972 en el Hospital del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), servicio que ha favorecido el avance de la Nefrología en este país (Lou-Meda, 2011). Hacia el 2006 el IGSS estimó una cantidad de 1,026,405 trabajadores afiliados al servicio. El Instituto Nacional de Estadística (INE) reveló a través de La Encuesta Nacional de Empleo e Ingresos (ENEI) del 2013 que el 69.2% de los trabajadores se desempeñan en el sector informal, con esto podemos estimar que alrededor de cuatro millones de personas no tienen acceso a los servicios de IGSS (Orozco, 2014). Existe alta necesidad de atender a pacientes con problemas renales en el sector de salud pública.

Mensualmente el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) atiende a 120 casos de insuficiencia renal; la unidad de nefrología del Hospital General San Juan de Dios atiende a 500; la Unidad Nacional de Atención al Enfermo Renal Crónico (UNAERC) atiende a 1500 y la unidad de Pediatría FUNDANIER atiende a 32 (Banco de Guatemala, 2003). En Guatemala hay una población de aproximadamente 14 millones de habitantes para los cuales hay disponibilidad únicamente de 20 nefrólogos, en cuanto a nefrólogos pediatras únicamente ejercen 04 profesionales para una población pediátrica de 06 millones (Lou-Meda, 2006)

A nivel mundial existen pocos centros de salud especializados en Nefrología pediátrica, (Rizvi, S.A.H. *et al.*, 2009). Guatemala presenta un cuadro problemático



para tratar la alta cantidad de pacientes con enfermedades renales. No solo carecen de instalaciones para tratar a los pacientes, sino que también faltan médicos-especialistas ejerciendo en el campo de enfermedades renales.

2.1.3. Fundación para El Niño Enfermo Renal –FUNDANIER. Años después de que se inauguró el servicio de nefrología en el hospital IGSS, se notó que en Guatemala existe una alta incidencia de Insuficiencia Renal Crónica (IRC) en pacientes pediátricos, así como falta de información acerca del tratamiento y prevención de la enfermedad. Desde el 2003 existe una fundación dedicada a este tipo de patología en niños, FUNDANIER fue fundada por padres de niños con enfermedades renales. Su misión es brindar tratamiento a niños y adolescentes así como, capacitar a los profesionales de la salud para identificar a tiempo la enfermedad y prevenirla (Lou-Meda, 2006).

El 29 de Abril de 2011 fue inaugurado un edificio con el fin de brindar Servicio de Nefrología Pediátrica, Hipertensión, Diálisis y Trasplante para niños que padecen de dificultades renales. Dicho edificio ubicado anexo al Hospital Roosevelt, lleva el nombre de FUNDANIER y está conformado por: una estación de hemodiálisis pediátrica de cinco unidades, un área de entrenamiento para diálisis peritoneal, sala de cirugía menor, un pabellón de nueve camas, sala de conferencias y oficina administrativa (Casimiro *et al.*, 2013). Cuando los niños son diagnosticados de manera temprana esta fundación logra detener el progreso de la enfermedad en 8 de cada 10 pacientes (“Fundanier - Fundación del Niño Enfermo Renal,” 2015).

FUNDANIER es el único servicio de nefrología pediátrica en el país por lo que muchos pacientes quedan sin tener alcance al tratamiento o diagnóstico adecuado. En un estudio reciente en donde evaluaron los registros de pacientes atendidos en FUNDANIER durante los años (2004-2013) se concluyó que hay una relación significativa entre la incidencia de la ERC con los pacientes de mayor edad atendidos. Esta afirmación es evidencia que la enfermedad renal terminal progresó hasta ERC debido a ser diagnosticada tarde (Lou-Meda, 2010)

2.1.4. Costos de Terapia de reemplazo renal pediátrico (trasplante). En el 2010 se realizó un estudio en Guatemala que tuvo como objetivo medir el acceso a medicamentos pediátricos en seis regiones del país: Ciudad de Guatemala,

Escuintla, Jalapa, Quetzaltenango, Retalhuleu y Alta Verapaz. Comentan que existen leyes controlando la estructura y sanitación de las farmacias pero que el sistema carece de leyes que regulen la adquisición y precios de los medicamentos en el sector privado; el último juega un papel importante, ya que la mayoría de puntos de venta consisten en farmacias privadas por lo que gran parte de los medicamentos se encuentra en estos centros. El gobierno maneja PROAM, una institución que tiene como objetivo asegurar acceso a medicamentos de calidad hacia la población que no puede financiar las farmacias privadas. A pesar de esto, en PROAM los precios son 1.73 veces más altos en comparación con la referencia internacional (Anson, Ramay, Ruiz, & Bero, 2012). Es un ejemplo de los costos sobrevalorados de los medicamentos.

En Guatemala el sueldo mínimo es de 2 mil quinientos quetzales, dicho ingreso debe saldar las necesidades familiares mes a mes. La intervención quirúrgica del trasplante renal tiene un costo aproximado que oscila entre 12 mil y 15 mil quetzales. El tratamiento mensual para evitar el rechazo del trasplante es alrededor de 3 mil quetzales, este costo supera el valor del sueldo mínimo por lo que es difícil financiar el tratamiento, estos factores repercuten en problemas de adherencia y posteriormente rechazo del injerto.

En FUNDANIER trabajan a base de donaciones para lograr mantener el protocolo de inmunosupresión para todos los pacientes. El Tacrolimus forma parte de la lista de medicamentos proporcionados a la institución pública, el Ketoconazol es una donación internacional.

Guatemala no es el único país en esta situación; países como Egipto, Chile, México, Sudáfrica y Tailandia están expuestos a la misma problemática (Rizvi, S.A.H. *et al.*, 2009). En el Hospital infantil de México Federico Gómez se reporta que el 14% de los casos de rechazo de trasplante es debido a la irregularidad o suspensión de la ingesta de medicamentos (M Medeiros-Domingo, 2005).

2.1.5. Terapia combinada tacrolimus y Ketoconazol. Los profesionales de la salud han generado diferentes estrategias para reducir los costos de este tratamiento, la principal es la co-administración de Ketoconazol con el inmunosupresor Tacrolimus. Ambos medicamentos actúan sobre el mismo sistema enzimático, Ketoconazol es un agente anti fúngico e inhibidor de CYP450 3A4 y de la p-glucoproteína, mientras que el Tacrolimus es sustrato de dicho sistema que se

metaboliza en el hígado e intestino (Floren et al., 1997). Al inhibir P450 3A4 y p-glucoproteína se retrasa el metabolismo de Tacrolimus, es por esto que al administrar Ketoconazol se logra que el sustrato aumente su vida media (Kute et al., 2012).

La Sociedad Internacional de Nefrología publicó que a nivel mundial existe evidencia de Ketoconazol con Ciclosporina; de la misma manera que con el Tacrolimus se altera su farmacocinética aumentando su tiempo de vida media. En Egipto por ejemplo, se ha reportado un ahorro por paciente de USD 4007 anualmente al adicionar Ketoconazol 100mg/día se resalta que a esta dosificación prolongada no causa riesgo de hepatotoxicidad(Periz, 2004; Rizvi, Zafar, Lanewala, &Naqvi, 2009).

En un estudio de seis pacientes adultos sanos se cuantificó el efecto de Ketoconazol en la biodisponibilidad de Tacrolimus, a todos los sujetos se les administró monoterapia de Tacrolimus por siete días y al octavo se agregó Ketoconazol. Se evidenció un incremento en la biodisponibilidad de Tacrolimus oral y reducción de la dosis en un 60%. También se concluye que Ketoconazol no tuvo efecto significativo sobre Tacrolimus en formulación intravenosa (Floren *et al.*, 1997).

En Egipto se ejecutó un estudio prospectivo aleatorio, hacia el 2006 se presentaron los resultados después de dos años. Se evaluó a un grupo control de 35 sujetos tomando monoterapia de Tacrolimus y el grupo intervención de 35 sujetos agregando Ketoconazol 100mg/día en pacientes adultos pos-trasplante renal. El porcentaje de reducción de la dosis de Tacrolimus en el grupo de intervención fue de 53.8% y el porcentaje de reducción de costos fue de 52.98% (ahorro total de USD 285,539.45), mientras que el grupo control obtuvo 32.98% y 10.39% respectivamente(El-Dahshan, Bakr, Donia, Badr, &Sobh, 2006). Es la evidencia clínica que muestra un beneficio clínico y económico al usar Ketoconazol en combinación con Tacrolimus. Es información de un tercer mundo, pero no del mismo continente por lo que nos es de beneficio analizar la información presentada en América.

En México se realizó un estudio retrospectivo de costo-beneficio analizando el uso clínico de la combinación de Tacrolimus y Ketoconazol. Se incluyó a once pacientes adultos con trasplante renal bajo estudio de dos años. Como en los estudios anteriores se confirmó la reducción en la dosis de Tacrolimus al

coadministrar Ketoconazol, afirman una reducción de costos equivalente a 78%. Esta población se asemeja a los habitantes de Guatemala por lo que da más confiabilidad y evita que los rasgos étnicos intervengan en el uso de esta terapia (Soltero *et al.*, 2003).

En México existe un centro de salud que atiende a pacientes pediátricos con IRC, el Hospital Infantil de México Federico Gómez. No existe evidencia clara de la utilización de la estrategia de co-administración en pediatría. Sin embargo, es un país que expone las mismas necesidades que Guatemala (M Medeiros-Domingo, 2005).

Un estudio aleatorio y retrospectivo en Egipto contempló a 100 pacientes pediátricos con trasplante renal, el objetivo principal se enfocó en investigar la reducción de costos, seguridad y eficacia de co-administración de Ketoconazol con Ciclosporina. Manejaron un grupo control con monoterapia de Ciclosporina y lo compararon con el grupo de la terapia en cuestión. La terapia de co-administración evidenció un 37% en la reducción de los costos y una mejora a la respuesta de Ciclosporina para estabilizar el riñón. Concluyen que los efectos secundarios: alteración en la visión (un paciente) y síntomas gastrointestinales (dos pacientes) no fueron de alto riesgo, sin embargo esta última información no es estadísticamente significativa. Este tipo de estudios promueven la utilización de la terapia de co-administración, a pesar de esto la muestra no representa el tipo de factores biológicos característicos de la población guatemalteca (El-Husseini *et al.*, 2004).

Desde hace seis meses, con la finalidad de proveer medicamentos a todos los pacientes postrasplante, FUNDANIER ha agregado Ketoconazol al protocolo de inmunosupresión. Se ha disminuido la dosis de Tacrolimus reduciendo los costos de los servicios y de esta manera se ha proporcionado el medicamento más caro (Tacrolimus) a una mayor cantidad de pacientes. Se hace vigilancia en estos pacientes todos los meses monitoreando los niveles de Tacrolimus, la efectividad del protocolo de inmunosupresión, adherencia y los efectos secundarios. Debido a que llevan 6 meses recetando la combinación, el presente estudio pretende revisar las historias médicas y el monitoreo de los pacientes durante un año (julio 2014-julio 2015). La ventaja de revisar durante este periodo de tiempo es evaluar el “antes” y “después” de la terapia combinada. Asimismo se revisarán los expedientes de los pacientes con el tratamiento estándar que contiene únicamente Tacrolimus en el protocolo de inmunosupresión.

2.1.6. Revisión de Expedientes. Se considera que la revisión retrospectiva de expedientes es beneficiosa ya que permite aprovechar la documentación que está creada para descubrir hallazgos de beneficio para los pacientes y para los sistemas de salud. Entre estos hallazgos podemos encontrar: la presencia de fallas terapéuticas por factores que pueden ser controlados, refleja una idea acerca de la adherencia de los pacientes y permite evidenciar el logro terapéutico de terapias nuevas. Este tipo de estudios lleva consigo evidencia para demostrar la importancia del rol del Químico Farmacéutico en hospital y las mejoras que trae brindar un servicio personalizado de atención farmacéutica (Ariaza, 2010).

En Egipto y en México se han realizado estudios retrospectivos con finalidad de investigar la reducción de costos, seguridad y eficacia de la co-administración de Ciclosporina o Tacrolimus con Ketoconazol en pacientes pediátricos y adultos con trasplante renal. La metodología utilizada se basó en la revisión de expedientes para obtener la información clínica necesaria para analizar y concluir. En todos los casos realizaron un formulario estandarizado en donde examinaban indicadores clínicos relevantes para el tratamiento de inmunosupresión, por ejemplo: valoración de proteinuria, albumina sérica, creatinina sérica, función renal, niveles séricos de colesterol, presencia de hipertensión, uso concomitante con Inhibidores de la ECA, duración de la terapia de Ciclosporina o Tacrolimus, aparición de efectos secundarios provenientes de la terapia de Ciclosporina o Tacrolimus con Ketoconazol, etc. Dicha información se clasificó y analizó por medio de estadística descriptiva (Huesseini, 2004 & Medeiros 2015, Soltero 2003).

En trabajos de graduación posteriores enfocados en farmacia clínica y de hospital, alumnos de la Licenciatura en Química Farmacéutica de la Universidad del Valle de Guatemala (UVG) han implementado esta metodología para analizar y concluir acerca de diferentes temas como VIH y diabetes. Este tipo de metodología se adoptará al presente estudio debido a que presenta confiabilidad internacional y nacional. Es importante tener en cuenta que la función renal de los pacientes con trasplante no llega a ser igual que la de un ser humano sano. Los análisis de sangre y orina son fundamentales para determinar si el riñón está funcionando de una manera adecuada. Los parámetros más importantes a tomar en cuenta en la revisión de expedientes del presente estudio son los siguientes:

- TFG (Tasa de Filtración Glomerular): Indica el funcionamiento de los riñones de manera directa. Si el valor es 50 revela que la función renal está funcionando de manera normal en un 50%.
- BUN: indica la cantidad de nitrógeno uréico en la sangre, cuando la función renal no es adecuada los niveles de BUN aumentan porque el nitrógeno se acumula en la sangre a consecuencia que no puede ser eliminado renalmente.
- Creatinina: Demuestra la cantidad de productos de desecho que los músculos expulsan por los riñones, esta valor aumenta pues al igual que BUN estos desechos se acumulan en la sangre.
- Análisis de electrolitos en sangre: Por lo regular estas sustancias se filtran fuera de la sangre vía renal. Se busca por Na, K, Ca y cloruros.
- Hemoglobina: Los riñones producen una hormona llamada eritropoyetina (EPO) que es expulsada para inducir la producción de eritrocitos. Cuando los riñones no funcionan bien reducen los niveles de Hemoglobina a consecuencia de falta de EPO. (Hernando, 2008).

## 2.2. Justificación

Guatemala es un país en vías de desarrollo, con una población aproximada de 17.5 millones de personas que no cuenta con los recursos necesarios para suplir las necesidades de toda la población (RENAP- Registro Nacional de las Personas). Dicho factor repercute en el mantenimiento de los programas de salud y por ende en el bienestar de los guatemaltecos. Regularmente la enfermedad renal crónica (ERC) no es detectada a tiempo por la falta de acceso a los servicios de salud. En la mayoría de los casos no se puede prevenir el fallo renal, únicamente el 35% de las personas con ERC la detectan y tratan a tiempo. El resto de la población debe someterse a una terapia de reemplazo renal: diálisis o trasplante (Lou-Meda, 2006). Esta enfermedad no discrimina clase social por lo que lograr adherencia requiere mucho sacrificio, poniendo en riesgo las finanzas del paciente y del sistema de salud (Gamarro, 2015). Al analizar los factores anteriores es notable que la población guatemalteca necesita estrategias que faciliten el acceso a la terapia postrasplante renal.

El propósito de este trabajo es generar información acerca de la práctica clínica en FUDNAINER que evidencie la reducción de costos, conservando seguridad y efectividad en la terapia de inmunosupresión; revisando expedientes de

pacientes pediátricos de trasplante renal atendidos en FUNDANIER, en los que consta que al agregar Ketoconazol a la monoterapia de Tacrolimus se logra estimular su efecto terapéutico factibilizando una reducción de requerimiento de dosis del medicamento más caro. Esta alternativa promueve facilitar el acceso a medicamentos para pacientes pediátricos guatemaltecos de escasos recursos económicos que necesitan de este tratamiento para sobrevivir.

### **2.3. Planteamiento del problema**

¿Permite la revisión de expedientes de pacientes pediátricos de trasplante renal atendidos en FUNDANIER, evidenciar que al agregar Ketoconazol a un protocolo que incluye Tacrolimus logra estimular su efecto terapéutico causando reducción de costos, conservando seguridad y efectividad?

### **2.4. Alcances y límites**

Con esta investigación se comparará la respuesta terapéutica de la monoterapia de Tacrolimus versus el tratamiento combinado (Tacrolimus Ketoconazol) como parte del tratamiento postrasplante a través de una revisión de expedientes en pacientes que ha recibido la combinación en medicamentos durante 3-6 meses. Se generará información que ayudará a evidenciar la relación costo efectividad de ambos tratamientos.

La limitante principal es que existe posibilidad que los expedientes de fechas anteriores no provean la información necesaria para lograr analizarla.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1. Insuficiencia renal

Para mantener la regulación del volumen y composición de los líquidos y para excretar los productos finales del metabolismo los órganos cruciales son los riñones. Es de esperarse que exista una descompensación cuando los riñones no funcionan bien. A este fenómeno se le conoce como insuficiencia renal teniendo como consecuencia retención de líquidos y productos nitrogenados (urea y creatinina) así como alteraciones en el equilibrio electrolítico y en el metabolismo ácido-básico (Torre, Martín, & Arribas, 1996). La Insuficiencia renal puede ser alterada por diferentes mecanismos y se clasifica de la siguiente manera:

Cuadro No.1: clasificación de insuficiencia renal aguda por su mecanismo de alteración

<b>Clasificación</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Observaciones</b>
Pre-renal (Fisiológica)	Disminución del flujo sanguíneo renal	Etiología: Hipovolemia, falla circulatoria
Renal (parenquimatosa)	Enfermedad parenquimatosa	Fisiopatología: Coagulosureterales, cálculos ureterales, cristaluria, fibrosis retroperitoneal, otras
Post-renal Obstructiva	Obstrucción del tracto urinario	Fisiopatología: Hemólisis, mioglobinurias, Infecciones, Hipersensibilidad, Nefrotóxicos, tumores, otras

(León, 2002; Torre *et al.*, 1996)

Se considera una enfermedad renal crónica cuando lleva tres meses o más con daño renal, se manifiesta al notar que en la composición de la orina o sangre existen algunas concentraciones de sustancias fuera del rango considerado normal. Lo último provoca microalbuminuria, proteinuria o hematuria glomerular (Oppenhimer, Pascual, & Oallardó, 2011).



### **3.2. Terapia de reemplazo renal pediátrico (trasplante)**

Cuando la enfermedad progresa empieza a causar daños en el desarrollo psicológico, fisiológico, intelectual y social en los pacientes. Vale la pena mencionar que el daño que causa esta enfermedad no es reversible, es por esto que cuando los riñones están muy dañados (insuficiencia renal crónica) se recomienda una terapia de reemplazo: diálisis o trasplante. La terapia de reemplazo está indicada cuando el filtrado glomerular está descendiendo por debajo de  $30\text{mL}/\text{mi}/1.73\text{m}^2$ , en este punto se analiza si el paciente puede realizar un tratamiento de diálisis pero no es recomendado. Cuando se presenta un filtrado glomerular igual o menor que  $10\text{mL}/\text{mi}/1.73\text{m}^2$  el trasplante es la única alternativa.

Existe una diferencia significativa al implementar terapia de reemplazo en niños versus adultos, es evidente que en estos casos hay una discrepancia en el estadiode desarrollo que se encuentra el ser humano. Los niños se encuentran en una etapa de la vida en la cual se define el factor de crecimiento de una manera crítica, por lo que se necesita un funcionamiento correcto de los órganos en cuestión. La terapia de reemplazo de elección en niños es el trasplante porque favorece la calidad de vida del paciente, sin embargo, los especialistas de la salud deben de tomar en cuenta los siguientes factores a la hora de escoger esta terapia: composición corporal (grasa/agua), proteínas plasmáticas, actividad metabólica, etiología, biodisponibilidad, tamaño de los órganos, factores del donante, inmunología y consideraciones técnicas (Hernando, 2008; Reyes-Pérez & Medeiros-Domingo, 2006).

Diferentes estudios testifican la calidad de vida del paciente a largo plazo, uno de ellos especifica que más del 50% de los pacientes con trasplante renal participaron en deportes o actividades extracurriculares y se consideran estudiantes de alto rendimiento. El 91% de los pacientes evaluaron su salud entre buena y excelente. Este estudio concluyó que el trasplante de riñón en niños no afecta significativamente su calidad de vida en un futuro (León, 2002).

Otros estudios señalan que, a pesar que los pacientes consideren llevar un estilo de vida normal se detecta que suelen ser más introvertidos y que se auto-juzgan constantemente. Por otro lado, los padres suelen considerar que los niños tienen cierta dificultad de adaptación y que requieren esfuerzo adicional a comparación de un niño tradicional. Vale la pena mencionar que llegan a existir

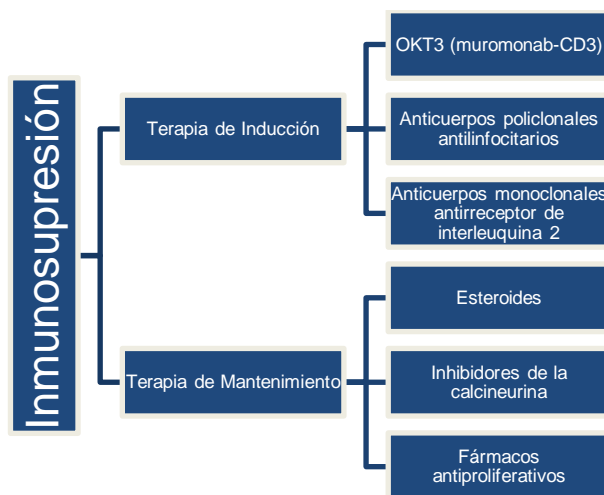
daños psicológicos que afectan tanto al paciente como a familiares cercanos (Medeiros-Domingo *et al.*, 2005).

### 3.3. Protocolos de inmunosupresión

Cada paciente que se exhibe a este tipo de tratamiento se expone a que el injerto sea rechazado, esto puede darse debido a la reacción del sistema Inmunológico ante un cuerpo extraño. La inmunosupresión tiene como objetivo evitar que la situación descrita anteriormente suceda, en la actualidad se utilizan fármacos inmunosupresores de alta selectividad y con pocos efectos secundarios. A pesar de esto, aún no se ha estudiado la reacción de los pacientes pediátricos ante estos fármacos, debido a que en los estudios clínicos la mayoría de veces se excluye a este grupo de pacientes pues se les toma como un grupo de riesgo. Por lo general, en pacientes pediátricos se utilizan los mismos fármacos que en adultos pero con dosis ajustadas (normalmente son mayores) para alcanzar los efectos terapéuticos deseado ((COR), 2007; Medeiros-Domingo *et al.*, 2005).

*“No existe un protocolo inmunosupresor de aplicación universal; lo ideal es utilizar el menor tratamiento que permita la mejor función del injerto; es decir, partiendo de un protocolo común inicial, hay que individualizar en lo posible el tratamiento según las características y necesidades de cada paciente”* ((COR), 2007).

La inmunosupresión se divide en dos tipos de tratamientos: Inducción y Mantenimiento. En el siguiente esquema se presentan los grupos de fármacos que contribuyen en esta acción:



((COR), 2007)

De forma más general los agentes inmunosupresores utilizados en la práctica clínica habitual son los siguientes: corticosteroides, antimetabólicos, macrólidos y anticuerpos.

### 3.4. Terapia de inducción

3.4.1. Propósito. Después de la intervención quirúrgica la respuesta natural del cuerpo humano es la activación del sistema inmunológico ya que detecta al injerto como un cuerpo extraño, se puede decir que rechazar el trasplante es un mecanismo de defensa. Durante este periodo la posibilidad de rechazo es muy alta por lo que el tratamiento de inmunosupresión es bastante potente para evitar el fracaso del trasplante (COR, 2007). Esta terapia comprende entre los primeros días post trasplante, de 7 a 14 días (Periz, 2004).

3.4.2. Medicamentos. Si el paciente no presenta algún tipo de riesgo inmunológico alto por lo general se administra una terapia triple constituida por los siguientes medicamentos:

Cuadro No.2: descripción de medicamentos utilizados en la etapa de inducción para terapia de trasplante renal

Medicamento	Mecanismo de acción
Esteroides	Se unen a receptores nucleares, que modifican la expresión de genes de la célula diana. Los efectos inmunosupresores se deben principalmente a la disminución en la producción de Interleucina 2 y el Bloqueo de la migración de macrófagos.
Inhibidor de la calcineurina	Inhiben la actividad de la Calcineurina, con lo que se suprime la producción de IL-2
Antiproliferativo	Se unen a los receptores de la superficie celular e inhiben la función de las células T y de los macrófagos

(Patiño, 2008)

Existen Protocolos de Inmunosupresión es esta etapa de la terapia específicos para cada tipo de paciente. A continuación se resumirán los tratamientos:

Cuadro No.3: protocolos inmunosupresión en terapia de inducción

<b>Tipo de paciente</b>	<b>Característica</b>	<b>Tratamiento</b>
Estándar	Primer trasplante. Entre 20y 55 años de edad	TC + MMF + E
De alto riesgo Inmunológico	PRA>50%, Retrasplante,	TC + MMF + E + ATG
Recibe de donantes subóptimos	Edad avanzada (>60 años), riesgo cardiovascular, donantes en asistola, donantes con insuficiencia renal aguda	TC/CsA (dosis reducidas) + MMF + E + ATG/Anti-CD25
Infantil	Receptores menores a 15 años	ATG + TC + MMF + E
Neoplasias	Receptores con antecedentes de Neoplasias	MMF + SRL + E + Anti-CD25
VCH+	Presentan infección con VCH	TC/CsA + MMF + E + Anti-CD25

\*CsA: ciclosporina, TC: tacrolimus, SRL: sirolimus, MMF: micofenolato, E: esteroides, VCH: virus de la hepatitis C

(COR, 2007)

### **3.5. Terapia de mantenimiento**

3.5.1. Propósito. El objetivo principal en esta etapa es mejorar la calidad de vida del paciente, asegurando conservar el injerto y minimizando los efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor. La terapia ahora se enfoca en evitar aparición y progresión de nefropatía crónica del injerto, evitar procesos neoplásicos, minimizar morbilidad y mortalidad cardiovascular. De esta manera el paciente podrá integrarse de nuevo a la sociedad y llevar una vida plena ((COR), 2007). La duración de esta terapia radica en dos divisiones: se llama precoz a los primeros tres meses post trasplante después de la terapia de inducción y la etapa tardía a partir del tercer mes (Periz, 2004).

3.5.2. Medicamentos. Esta terapia empieza suprimiendo o disminuyendo la dosis de fármacos inmunosupresores, dicha restricción de dosis debe hacerse en un proceso a escalas. Otro tipo de fármacos que se busca eliminar del tratamiento son los esteroides debido a que los efectos secundarios de la ingesta de estos medicamentos a largo plazo son problemas cardiovasculares, en lugar del esteroide se agrega un anticalcineurínico más (COR, 2007)

Cuadro No.4: protocolos inmunosupresión en terapia de mantenimiento

<b>Tipo de paciente</b>	<b>Característica</b>	<b>Tratamiento</b>
Estándar	Primer trasplante. Entre 20y 55 años de edad	TC + MMF ± Esteroides
De alto riesgo Inmunológico	PRA>50%, Retrasplante,	TC + MMF + E
Recibe de donantes subóptimos	Edad avanzada (>60 años), riesgo cardiovascular, donantes en asistola, donantes con insuficiencia renal aguda	TC/CsA (½ dosis) + MMF (↑ dosis) ± E
Infantil	Receptores menores a 15 años	TC + MMF
Neoplasias	Receptores con antecedentes de Neoplasias	E + SRL/Everolimus E + SRL/Everolimus + FK/CsA (½ dosis) SRL/Everolimus (monoterapia)
Nefrotoxicidad	-	SRL/Everolimus (monoterapia) SRL/Everolimus+ MMF
NCI	Cr < 205mg/dL y/o proteinuria < 1gr/día	SRL/Everolimus (monoterapia) SRL/Everolimus+ MMF

\*CsA: ciclosporina, TC: tacrolimus, SRL: sirolimus, MMF: micofenolato, E: esteroides, (COR, 2007)

### 3.6. Tacrolimus

3.6.1. Mecanismo de acción. Este fármaco es un macrólido que actúa en el interior del citoplasma celular, se une con una inmunofilina específica conocida como FKBP. Este complejo interviene en tres actividades metabólicas específicas:

- Este nuevo complejo tiene la capacidad de bloquear la actividad fosfatasa de la calcineurina inhibiendo la transcripción de genes como IL-2.
- Inhibe la activación y proliferación de las células T y la síntesis de linfocitos T citotóxicos que son los principales responsables del rechazo del trasplante.
- Frena el crecimiento y diferenciación de células B, al interferir la expresión de receptores de IL-4 y la síntesis de IL-5. (Oppenhimer *et al.*, 2011)

#### 3.6.2. Farmacocinética

Cuadro No.5: Farmacocinética Tacrolimus

Absorción	-Alcanza el pico máximo 0.5-1 hora -La absorción se dificulta por su baja solubilidad y motilidad GI lo cual repercute en biodisponibilidad pobre.
Distribución	-Llega a la mayoría de tejidos. -Atraviesa la placenta. -Unión reversible a proteínas plasmáticas y al hematocrito.
Metabolismo	-Vía citocromo CYP3A4 -Intestinal y hepático
Excreción	-Vida media de 12 a 19 horas -90% se elimina por la bilis -10% por la orina

(Reyes-Pérez &Medeiros-Domingo, 2006)

3.6.3. Farmacocinética en pacientes pediátricos. La farmacocinética en pacientes pediátricos varía debido a que en los pacientes pediátricos aún no están maduras las enzimas responsables de las rutas oxidativas que se dan en el sistema del citocromo P450. Se han reportado hasta un aumento de 5 veces la dosis administrada en un adulto (Patiño, 2008).

Cuadro No.6: comparación de parámetros farmacocinéticos en pacientes pediátricos versus pacientes adultos

Parámetro	Niños	Adultos
T máx (h)	2.1 (0.8-3.4)	1.5 (0.7-2.3)
F (%)	25 (3-77)	22 (14-38)
Vd (L/kg)	2.6 (0.5-4.7)	1.2 (1-2)
Cl (L/h/Kg)	0.14 (0.07-0.21)	0.06 (0.03-0.09)
T ½ (h)	12.4 (8-16.8)	12.1 (3.5-40.5)

3.6.4. Dosis en pacientes pediátricos. Según su forma farmacéutica las dosis son las siguientes:

- Vía oral: Se inicia con (0.2-0.3 mg/kg/día) BID
- Vía intravenosa: Se inicia con (0.06-0.1 mg/kg/día) QD como infusión continua. (Patiño, 2008)

3.6.5. Métodos de determinación. Se requiere una muestra de sangre total del paciente (muestra plasmática no separada en sus diferentes componentes) recolectada con EDTA, ya que existe diferencia en la concentración plasmática. Se pueden aplicar diferentes métodos:

- MEIA – Inmunoensayo de micropartículas ligas a enzima
- EMIT – Inmunoensayo enzimático multiplicado cuantitativo
- HPLC – Cromatografía líquida de alta presión

El ensayo más práctico es el de HPLC pero debido a su alto costo en la práctica clínica diaria se utiliza MEIA o EMIT (Reyes-Pérez & Medeiros-Domingo, 2006).

La muestra de sangre debe ser recolectada de 1-2 horas antes o de 10-12 horas después de ingerir el medicamento para asegurar tomarla en el nivel valle (concentración más baja del medicamento que se encuentra presente en la sangre) (León, 2002).

Cuando el paciente está en periodo post operatorio los niveles de Tacrolimus se monitorean a diario, los niveles usualmente oscilan entre 15-18ng/mL. Cuando los pacientes son dados de alta tiempo después de tener el trasplante deben de tener chequeo mensual, después de 1 o 2 años los niveles usualmente disminuyen a 5-10ng/mL (León, 2002).



3.6.6. Efectos secundarios. Estos aparecen según la concentración de medicamento que está presente en el torrente sanguíneo

Cuadro No.7: Efectos secundarios de Tacrolimus

Efecto secundario	Signos y/o síntomas
Neurotoxicidad	Dolor de cabeza, insomnio, adormecimiento en manos y pies, temblor de manos, aumento a sensibilidad de luz, afasia y convulsiones
Nefrotoxicidad	Hipertensión (niveles altos de potasio y niveles bajos de magnesio en la sangre) Aumento BUN y creatinina
Infección	

(Kliegman *et al.*, 2012)

## 3.6.7. Interacciones

Cuadro No.8: Interacciones de Tacrolimus

ACCIÓN	Medicamento/sustancia
Interacción farmacocinética, debido a interacción con el citocromo P450-3A4: Medicamento de la interacción aumenta la Concentración de Tacrolimus	Toronja, Ketoconazol, Claritromicina, Eritromicina, Clotrimazol, Fluconazol, Itraconazol, Diltiazem, Nifedipino, Danazol,
Interacción farmacocinética por Inhibición en la absorción: Medicamento de la interacción disminuye la concentración de Tacrolimus.	La ingestión de comida con la toma de Tacrolimus (antes de las dos horas de la toma de medicamento). Hidróxido de aluminio, hidrógeno carbonao de sodio, Óxido de Magnesio,
Interacción farmacocinética por aumento en el metabolismo vía P450-3A4	Rifampicina, Metotrexato, Carbamacepina, Fenitoína, Fenobarbital, Nevirapina, Primidona,
Interacción farmacodinámica: Potenciar Neurotoxicidad	Aciclovir, Amantadina, Griseofulvina
Interacción farmacodinámica Potenciar Nefrotoxicidad	Aciclovir, Ibuprofeno, Ciclosporina, Vancomicina

(Kliegman *et al.*, 2012)

## 3.7. Ketoconazol

3.7.1. Mecanismo de acción. Ketoconazol es un medicamento antimicótico, Inhibidor de Citocromo P450-3A4 (CYP 3A4) con predominio intestinal y la glicoproteína P. Respecto a su interacción con Tacrolimus, aumenta un 506% el área bajo la curva al 7° día y se incrementa un 600% su concentración en la sangre también aumenta un 120% la biodisponibilidad en volúmenes sanos (Kliegman et al., 2012)

3.7.2. Seguridad. En el 2013 la FDA limitó el uso de la droga previniendo que se encontró una relación entre la misma con la causa de grandes lesiones hepáticas y problemas en la glándula suprarrenal a dosis terapéuticas para infecciones micóticas. En este año también aprobó el cambio de etiqueta demandando la agregación de una guía de medicación que indicaran dichos efectos secundarios. De igual forma aún no existen estudios que evidencian la seguridad de Ketoconazol en pacientes pediátricos a largo plazo a dosis terapéuticos (Research, 2013)El presente estudio embarca el uso de Ketoconazol a dosis menores que las dosis con un efecto antimicótico.

## 4. MARCO METODOLÓGICO

### 4.1. Objetivos

#### 4.1.1. General

Generar información para evidenciar que al agregar Ketoconazol al protocolo de inmunosupresión que incluye Tacrolimus, se logra estimular su efecto terapéutico obteniendo una reducción de costos en la terapia y mejor acceso a medicamentos.

#### 4.1.2. Específicos

- a. Evidenciarla eficacia y seguridad del tratamiento combinado (Tacrolimus y Ketoconazol) en pacientes pediátricos pos-trasplante
- b. Comparar la eficacia y seguridad del protocolo de inmunosupresión que incluye Tacrolimus versus Tacrolimus con Ketoconazol en pacientes pediátricos pos-trasplantes
- c. Analizar el costoefectividad de los tratamientos posteriormente mencionados
- d. Examinar la aceptación por parte del paciente en cuanto los dos tratamientos propuestos: tolerancia, adherencia, efectos no-deseados, accesibilidad
- e. Publicar los hallazgos en una revista científica después de publicación de tesis

### 4.2. Población

Pacientes pediátricos bajo el tratamiento de inmunosupresión después de trasplante renal en establecimiento FUNDANIER. Por lo general estos pacientes presentan otro tipo de comorbilidades como: hipertensión, malformación en las vías urinarias, daños de miocardio.

- Criterios de inclusión:

1. Edad entre 08 y 18 años
2. Pacientes de sexo masculino y femenino
3. Pacientes de etnia ladina, indígena o mixta.
4. Pacientes que se atienden en el servicio de trasplante renal FUNDANIER con terapia de inmunosupresión iniciada desde hace un año hasta la fecha.

5. Expuestos a protocolo de inmunosupresión con monoterapia de Tacrolimus.
  6. Expuestos a protocolo de inmunosupresión con coadministración de Ketoconazol y Tacrolimus durante seis meses.
- Criterios de exclusión:
    1. Daño hepático
    2. Historia de arritmia
    3. Hepatitis B
    4. Infección por el virus C
    5. Historia de arritmia refractaria
    6. Uso concomitante Itraconazol.

#### **4.3. Muestra**

Población que cumpla con los criterios de inclusión y que asisten al servicio de trasplante FUNDANIER ubicado en la Ciudad de Guatemala.

#### **4.4. Procedimiento**

4.4.1. Revisión bibliográfica y desarrollo del protocolo. Se efectuó una búsqueda exhaustiva de información con el objetivo de asegurar que el presente trabajo es una necesidad para la población en cuestión, así mismo se demuestran los beneficios que se han obtenido en instituciones internacionales a raíz de investigaciones similares. Por otro lado, se tomaron en cuenta los consejos y opiniones del encargado del servicio de trasplante FUNDANIER, esto permitió tener claridad acerca del entorno en el cual se trabajó.

4.4.2. Desarrollo y validación del instrumento. Los datos obtenidos de los expedientes clínicos se digitalizaron creando una base de datos en Excel 2010 la cual se importó al programa SPSS-2014. El programa anterior se adecuó al análisis estadístico t-student, prueba z y correlación.

El acceso de la información estuvo estrictamente limitado hacia los investigadores involucrados. Los datos recolectados de acuerdo al instrumento fueron escogidos basados en el marco teórico, en donde se evidencia las experiencias internacionales y nacionales en la revisión de expedientes en pacientes recibiendo Tacrolimus y Ketoconazol.

Se llevó a cabo una prueba de validación en un lugar privado dentro de las instalaciones de FUNDANIER, con el objetivo de hacer un análisis inicial del instrumento y de generar la clave de privacidad.

Consistió en hacer una lista con las letras del abecedario, se obtuvo una base de datos aleatoria a la cual se le asignó un código interno; se utilizaron hojas de cálculo Excel.

Posteriormente, se tomó un expediente ejemplar aplicando el instrumento, para cerciorar que las variables son adecuadas para lograr los objetivos del estudio. A final de la prueba de validación el equipo de investigación (médico, farmacéutico, estudiante) nos reunimos para efectuar ajustes.

4.4.3. Revisión por parte del comité de ética UVG. La información recolectada no pretende identificar a los pacientes, para proteger sus derechos fue necesario crear un código del participante el cual se emparejó al número hospitalario impuesto en FUNDANIER. El documento (o clave) se guarda bajo llave dentro de las instituciones de la UVG y será destruido dos años posteriores a la fecha de culminación de la investigación. La totalidad de expedientes así como cualquier documento extra que pueda surgir de la investigación, serán entregados al hospital FUNDANIER.

Además, como parte del procedimiento de aprobación del presente trabajo, fue requisito que el comité de ética para la investigación de la Facultad de Ciencias y Humanidades revisara y aprobara el protocolo para poder ejecutarlo.

4.4.4. Selección de expedientes. Se trabajó con 25 expedientes de pacientes que tienen como mínimo un año de postrasplante renal y que tienen como mínimo seis meses de estar tomando Tacrolimus solo y la combinación (Tacrolimus + Ketoconazol). Se hizo revisión de todos los pacientes para poder comparar el costo/efectividad de los dos tratamientos en el protocolo de inmunosupresión. Se revisaron al menos 10 meses de la evolución clínica. Se procuró que cada visita no esté distanciada más de 03 meses.

Para cada paciente se identificaron seis visitas, tres con el protocolo usual y tres con la co.-administración de Ketoconazol. A continuación se describen las visitas:

Cuadro No.9: Descripción de visitas

Denominación	Descripción
V-5, V-3, V-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Antes de agregar Ketoconazol.</li> <li>– No están alejadas más de 06 meses del cambio de terapia.</li> <li>– V-1 es la visita con el cambio de terapia.</li> <li>– V-5 es la visita más alejada al cambio de terapia.</li> <li>– Agregar que buscamos un tiempo de 3 meses entre cada cita</li> </ul>
V1, V3, V5	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Después de agregar Ketoconazol.</li> <li>– No están alejadas más de 06 meses del cambio de terapia.</li> <li>– V1 es la visita más cercana al cambio de terapia.</li> <li>– V5 es la visita más alejada al cambio de terapia, es decir, la última visita del periodo de observación.</li> <li>– Buscamos un tiempo de 3 meses entre cada visita</li> </ul>

Para fines de esta investigación se identificó la visita basal como V-1, en la cual se recetó administración de Ketoconazol.

En cada visita se recolectaron las siguientes variables: sexo, peso, talla, edad, niveles de creatinina (Nivele de Cr), niveles de Tacrolimus en sangre (niveles de TAC), dosis de Tacrolimus (dosis de TAC), tasa de filtración glomerular (TFG), dosis de Ketoconazol (dosis de Keto) y efectos secundarios (internamientos, rechazos documentados, elevación de creatinina).

4.4.5. Revisión de expedientes. Se llevó a cabo la revisión de expedientes en las instalaciones de FUNDANIER en un lugar privado con ayuda de la doctora colaboradora. Por ningún motivo se extrajo algún expediente, ya que se aseguró que la información permaneciera confidencial. Se aplicó el instrumento guardando los datos de forma electrónica en un expediente bajo llave.

4.4.6. **Publicación.** Al finalizar todo el trabajo de investigación, se tiene planteado como objetivo publicar los hallazgos y recomendaciones en una revista médica peer-reviewed de Nefrología internacional, para que esta información sea tomada en cuenta por profesionales de la salud y de esta manera lograr beneficiar a poblaciones con realidad similar a la de los guatemaltecos. Con esto también se promoverá la importancia del rol del profesional farmacéutico en un hospital. La publicación se llevará a cabo en colaboración con la doctora Brooke Ramay, el Dr. Randall Lou, la Doctora Sindy Méndez y mi persona. El posible orden de autores depende en el idioma en que se escoge escribir y la experiencia que tiene cada miembro para escribir en una revista médica de nefrología.

#### **4.5. Instrumentos**

Por ser información médica recolectada, por razones de seguimiento del paciente y no de investigación, el presente estudio se considera retrospectivo. También se considera un estudio cruzado ya que se analizará al mismo grupo de pacientes expuestos a diferentes variables en tiempos distintos; los primeros seis meses postrasplante con monoterapia de Tacrolimus y el resto del año expuestos a coadministración de Tacrolimus y Ketoconazol.

Se ha establecido que estos tipos de estudios deben contener la siguiente información: pregunta de investigación, búsqueda de información en literatura, consideración de estadística basada en el tamaño de muestra, protocolo de investigación, permisos de instituciones participantes, colecta de información, análisis de información, explicación de resultados y reporte final (Hess, 2004).

#### **4.6. Riesgos y beneficios**

Los riesgos a los que se exponen los participantes en esta investigación son nulos pues no se trabajó directamente con los sujetos, no es necesario tener contacto directo con los pacientes ya que la información se obtuvo por medio de expedientes médicos. Dicha información no proveerá algún dato que exponga la identidad de los pacientes.

Los beneficios de esta investigación son generar información que evidencie la reducción de costos, conservando eficacia y seguridad de la terapia inmunosupresora al agregar Ketoconazol al protocolo de inmunosupresión de



pacientes pediátricos guatemaltecos con trasplante renal. Esto promoverá una alternativa farmacológica que facilita el acceso a medicamentos hacia la población de escasos recursos económicos que necesitan el tratamiento para sobrevivir. La publicación en una revista de Nefrología resaltaré la importancia del rol que ejecuta un profesional farmacéutico en los centros hospitalarios y clínicos.

#### **4.7. Diseño de la investigación**

El diseño de la presente revisión de expedientes es descriptivo retrospectivo. Se considera descriptivo porque los resultados de esta investigación no pueden ser inferidos a toda la población guatemalteca debido a que el número de pacientes con el que se trabajará no es estadísticamente significativo, por esta razón se trabajará con la población de pacientes de FUNADANIER y no con una muestra. El que sea retrospectivo quiere decir que la intervención y resultados se obtienen de información recolectada con un propósito diferente al del estudio, en este caso los datos recolectados proveerán de expedientes médicos que archivan información de pacientes expuestos la terapia de reemplazo renal desde hace un año hasta la fecha, dichos expedientes contienen información desde el inicio del tratamiento (Hess, 2004).

#### **4.8. Análisis estadístico**

El estudio compara al paciente ante la adición de Ketoconazol en el protocolo de inmunosupresión. Se realizó el análisis estadístico utilizando el programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 15.0 para windows. Se aplicó análisis estadístico descriptivo (media, moda y varianza) y se aplicó prueba-t para comparar muestras relacionadas. Los valores  $P < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

##### *Variables del estudio:*

- Demográficas
  - Género
  - Talla
  - Peso
  - Edad

- Eficacia de tratamiento
  - Cr en suero
  - Niveles de valle de Tacrolimus
  - TFG
  
- Efectos secundarios, eventos adversos
  - Por Ketoconazol
    - Enzimas hepáticas: Transaminasas arriba del nivel dentro de rango normal del laboratorio.
  - Por Tacrolimus
    - Nefrotoxicidad (Toxicidad evidenciado por aumento en creatinina correspondiente a nivel de tac).
    - Neurotoxicidad (aumento de tremor).
    - Toxicidad (evidenciado por aumento en niveles séricos de Tacrolimus).
    - Hiperglucemia (glucosa).
  - Rechazo
  - Internamientos debido a efectos secundarios
  
- Adherencia y costo
  - Conteo de pastillas de Tacrolimus al mes
  - Cantidad de mililitros de Ketoconazol al mes
  - Costo de tratamiento
  
- Terapia
  - Niveles en el suero de Tacrolimus
  - Dosis de Ketoconazol
  - Dosis de Tacrolimus
  - Medicamentos concomitantes que pueden interactuar
    - I-ECA
    - Omeprazol

## **5. MARCO OPERATIVO**

### **5.1. Recolección y tratamiento de datos**

Se utilizó el instrumento validado en conjunto con la clave que permaneció guardada bajo llave. Las variables recolectadas describen la siguiente información: demografía, eficacia de tratamiento, efectos secundarios, terapia, adherencia y costo. La lista de variables fue descrita con anterioridad

### **5.2. Recursos Humanos**

El estudio se hizo en colaboración con el equipo de investigación en que se ha diseñado el protocolo bajo la dirección del Dr. Randall Lou (FUNDANIER), en colaboración con Dra. Brooke Ramay (UVG). Dra. Sindy Méndez actualmente es la Fellow de la clínica FUNDANIER quien colaboró con Marillia Fuentes en la colección de datos. Los datos que se evidencian en el presente estudio describen el análisis económico de terapia con Ketoconazol y Tacrolimus.

5.2.1. Autora: Marilia Fuentes Ortiz

5.2.2. Asesora: Dra. Brooke Ramay, Universidad del valle de Guatemala

5.2.3. Colaborador: Dr. Randall Lou, Médico FUNDANIER.

5.2.4. Colaboradora: Dra. Sindy Méndez, Médico FUNDANIER.

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Datos demográficos

Un total de 25 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión al estudio. De la población, 13 eran mujeres (52%) y 12 eran hombres (48%). En la visita V-1 los pacientes presentaron una creatinina media de  $1.37 \pm 0.48$  mg/dLy niveles de Tacrolimus en suero medio de  $6.20 \pm 3.05$  ng/dL.

Cuadro No. 10: Creatinina y Niveles de TAC en visita basal (V-1)

<b>Variables</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>	<b>Varianza</b>
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	1.3740	0.48496	0.235
<i>Niveles TAC (ng/dL)</i>	6.2040	3.05280	9.320

El promedio de tiempo entre la primera visita (V-5) y la última (V5) fue de  $9.4 \pm 3.845$  meses. Los pacientes iniciaron el estudio con las siguientes características: un promedio de  $13.24 \pm 2.35$  años, pesando en promedio  $42.56 \pm 21.06$  kg y con un promedio de  $142.07 \pm 13.12$  cm de talla. Al finalizar el estudio los pacientes tenían una edad promedio de  $14.20 \pm 2.24$  años, pesando  $42.74 \pm 9.60$  kg y con  $144.96 \pm 11.37$  cm de talla. En el Cuadro No. 12 se puede ver que hay diferencia significativa en cuanto a la edad y la talla entre la primera visita (V-5) y la última visita (V5), pero no en el peso.

Cuadro No. 11: comparación de talla, edad y peso entre primera visita (V-5) y última visita (V5).

<b>Variable</b>	<b>Visita V5</b>	<b>Visita V-5</b>	<b>valor-p</b>
<i>Talla (cm)</i>	144.96 $\pm 11.37$	142.07 $\pm 13.12$	0.000*
<i>Edad (años)</i>	14.20 $\pm 2.24$	13.24 $\pm 2.35$	0.000*
<i>Peso (Kg)</i>	42.74 $\pm 9.60$	42.57 $\pm 21.04$	0.965

\*Existe diferencia significativa

## 6.2. Control del trasplantado pre-ketoconazol

En las visitas V-5, V-3 y V-1 los pacientes recibían una dosis media de TAC de  $0.12 \pm 0.05$  (mg/kg/día), con unos niveles de TAC en sangre de  $7.03 \pm 2.78$  (ng/dL) y su valor de creatinina media era de  $1.32 \pm 0.45$  (mg/dL). Se encontró que no existía diferencia significativa de éstas variables entre las visitas realizadas previo al agregar Ketoconazol al protocolo de inmunosupresión.

Cuadro No. 12: valor-p de dosis de TAC, niveles de TAC y creatinina entre visitas previo a asociar el protocolo de inmunosupresión con Ketoconazol.

Visitas comparadas		Dosis de TAC entre visitas	Niveles TAC entre visitas	Creatinina entre vistas
V-3	V-5	0.679	0.961	0.677
V-1	V-5	0.357	0.098	0.195
V-1	V-3	0.218	0.081	0.178

## 6.3. Control del trasplantado pos-ketoconazol.

En las visitas V1, V3 y V5 los pacientes tomaron una dosis de TAC media de  $0.08 \pm 0.04$  (mg/kg/día), sus niveles de TAC en sangre eran de  $7.48 \pm 4.08$  ng/dL, su valor de creatinina media era de  $1.42 \pm 0.47$  mg/dL y tomaron dosis de Ketoconazol media de  $1.27 \pm 0.73$  mg/kg/día. Después de agregar Ketoconazol al protocolo se comprobó que la dosis de TAC varía en el tiempo y que el resto de variables no representan una diferencia significativa (Ver cuadro No.13). El manejo clínico del trasplantado era estable durante el tiempo del uso de Ketoconazol.

Cuadro No. 13: valor-p de dosis de TAC, niveles de TAC, creatinina y dosis de Ketoconazol entre visitas después a asociar el protocolo de inmunosupresión con Ketoconazol.

Visitas comparadas		Dosis de TAC entre visitas	Niveles TAC entre visitas	Creatinina entre visitas	Dosis KETO entre visitas
V3	V5	0.031*	0.791	0.584	0.784
V1	V5	0.000*	0.082	0.549	0.992
V1	V3	0.003*	0.136	0.911	0.849

\*Existe diferencia estadísticamente significativa

#### 6.4. Control del trasplantado pre versus pos-ketoconazol.

La comparación de los protocolos antes y después de agregar ketoconazol se hizo mediante el análisis del cambio de la dosis de TAC administrada, los niveles de TAC en sangre y la aclaración de creatinina antes y después de la intervención con ketoconazol.

Después de agregar ketoconazol los niveles de TAC en sangre aumentaron 6.26%, a pesar de esto se puede notar que esta diferencia no es estadísticamente significativa. La creatinina aumentó significativamente por 6.90% y la dosis de TAC se redujo significativamente un 34.32%.

Cuadro No. 14: comparación de medias de dosis de Tacrolimus, Niveles de Tacrolimus y Creatinina de visitas pre-Ketoconazol vs. post-Ketoconazol con su porcentaje de reducción.

	Pre-Ketoconazol (V-1, V-3, V-5)		Post-Ketoconazol (V1, V3, V5)		Comparación Pre vs. Post Ketoconazol	
	Media	$\delta$	Media	$\delta$	valor-p	% reducción
Dosis TAC (mg/kg/día)	0.12	0.05	0.08	0.04	0.000*	34.32
Niveles TAC (ng/dl)	7.03	2.78	7.48	4.08	0.397	-6.26
Creatinina (mg/dl)	1.32	0.45	1.42	0.47	0.003*	-6.90

\*Existe una diferencia significativa en los valores

#### 6.5. Ahorro monetario del trasplantado pre versus pos-ketoconazol.

Se tradujo monetariamente lo que significa la reducción del 34.32% en la dosis de TAC después de agregar Ketoconazol. El precio a la fecha (24 de septiembre de 2016) en contrato abierto del Tacrolimus utilizado en la unidad es de QTZ 2,600.00 (dos mil seiscientos quetzales) por caja que contiene 30 comprimidos de 1mg cada uno.

Se analizó que por paciente el precio promedio del tratamiento antes de agregar Ketoconazol fue de QTZ 429.14 y después de agregar el antimicótico el precio promedio por dosis se redujo a QTZ 289.61. Esto representa un ahorro diario de QTZ 139.52, mensual de QTZ 4,185.75 y anual de QTZ 50,228.94 por paciente.

#### 6.6. Niveles basales versus pos-ketoconazol

De manera adicional se comparó cada visita con Ketoconazol (V1, V3, V5) vs. la visita basal (V-1) para las mismas variables. No se encontró diferencia

significativa en ninguna visita respecto a los niveles de TAC en sangre ni en los niveles de creatinina. En cuanto a la dosis de TAC, no se encontró diferencia significativa de V-1 vrs V1 pero si en el resto de visitas por lo que puede decirse que al agregar Ketoconazol no se deben esperar efectos inmediatos.

Cuadro No. 15: valor-p de dosis de TAC, niveles de TAC y creatinina entre visitas post-Ketoconazol (V1, V3, V5) vrs. visita basal (V-1)

Visitas comparadas		Dosis de TAC	Niveles TAC	Creatinina
V1	V-1	0.013	0.033	0.249
V3	V-1	0.000*	0.407	0.256
V5	V-1	0.000*	0.495	0.654

\*Existe diferencia significativa

#### 6.7. TFG a lo largo del periodo estudiado.

La tasa de filtración glomerular refleja el deterioro del trasplante durante el tiempo de estudio por lo que se comparó la primer visita (V-5) contra la última (V5), se encontró un porcentaje de reducción del 0.40% que no es estadísticamente significativo. Con esto puede inferirse que el deterioro del injerto no es predominante.

Cuadro No. 16: valor-p de TFG de primer visita (V5) vrs. última visita (V-5)

TFG en V5 (primer visita)		TFG en V-5 (última visita)		V5 vrs V-5	
Media	Desvest	Media	Desvest	% reducción	valor-p
70.56	27.03	70.84	23.83	0.40	0.942



### 6.8. Efectos secundarios

Cuadro No.17: porcentaje de frecuencia de elevación de creatinina, ingresos hospitalarios y rechazos documentados pre y pos-ketoconazol.

Variable		Efectos secundarios antes de ketoconazol		Efectos secundarios después de ketoconazol	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Elevación Cr	NO	66	88.0	74	98.7
	SI	9	12.0	1	1.3
Ingresos	NO	58	77.3	64	85.3
	SI	17	22.7	11	14.7
Rechazos	NO	67	89.3	73	97.3
	SI	8	10.7	2	2.7

Como efecto secundario de TAC se tomó en cuenta la elevación de creatinina que para fines de este estudio se define como un aumento en un 50% de su creatinina basal (V-1). Antes de agregar ketoconazol al protocolo de inmunosupresión el 12% de los sujetos de estudio tuvieron elevación de Cr (9 episodios en 8 pacientes; un paciente presentó el efecto 2 veces). Al estar bajo la terapia combinada únicamente un 1.3% padeció este incremento de creatinina, equivalente a un evento en un paciente.

Los pacientes expuestos a un tratamiento de inmunosupresión son más vulnerables a frecuentar el hospital y se cuestionó si la adición del antimicótico pudiese estar relacionada con estos internamientos. Antes de agregar ketoconazol se registraron 17 ingresos (22.7%) presentados por 14 pacientes, 3 fueron internados 2 veces durante estas visitas. Se puede evidenciar que 3 de estos ingresos fueron por intoxicación de TAC, uno por varicela y uno por síndrome diarreico. Bajo la terapia combinada se presentaron 11 ingresos (14.7%) presentados por 10 pacientes (un paciente fue internado dos veces). Se evidencia que uno de los ingresos fue por intoxicación con TAC, 3 por síndrome diarreico agudo, 2 por chinkungunya y 1 por estenosis uretral.

Algunos de los ingresos anteriores terminaron en el diagnóstico de rechazo del injerto, se totalizan 10 rechazos de los cuales 8 (10.7%) fueron antes de agregar Ketoconazol y 2 (2.7%) fueron al estar bajo el protocolo combinado. De la

totalidad de los rechazos, 3 se especifican ser celulares documentados por biopsia y uno de ellos clínico; no hay información específica respecto al resto de rechazos. Ninguno de los sujetos de estudio presentó rechazo dos veces.

Los expedientes no contenían información completa para analizar respecto a los efectos secundarios de Ketoconazol (elevación de transaminasas) y tampoco existió información suficiente para inferir respecto a hiperglucemia y adherencia, por esta razón no se incluyeron en el estudio.

## 7. DISCUSIÓN

En Guatemala la situación respecto al desarrollo de programas de salud pública no es favorable, se encuentra bajo un sistema de salud que fue creado hace más de 70 años y que no funciona para las demandas actuales. La mayoría de la población que asiste a centros de salud públicos son de un perfil socioeconómico bajo y muchas veces estos lugares carecen de recursos básicos para diagnosticar o tratar a los enfermos. En varias ocasiones se ha llegado al extremo de la falta de medicamentos esenciales para tratamientos fundamentales de los cuales depende la supervivencia de los pacientes.

Al exponerse a un trasplante de riñón implica la necesidad de aferrarse a un tratamiento de inmunosupresión por el resto de la vida, dicho protocolo incluye Tacrolimus que es un medicamento sumamente costoso y esencial para conservar la calidad de vida del trasplantado. En los países subdesarrollados, específicamente en Guatemala mantener este tipo de tratamientos es complicado por la situación económica a la que se enfrenta la mayoría de la población, es por esto que se ha buscado una alternativa en el tratamiento para facilitar costear la terapia.

Países como Egipto y México han desarrollado literatura científica en la que comprueban que la estrategia de agregar Ketoconazol a un protocolo que incluye Tacrolimus permite reducir el costo del tratamiento (Soltero *et al*, 2003 y El-Dahshan, Bakr, Donia, Badr, &Sobh, 2006). Por más de seis meses FUNDANIER ha estado adicionando dicho antimicótico a los protocolos de inmunosupresión que contienen Tacrolimus pero aún no existe evidencia científica que reporte y evidencie que esta alternativa es eficaz para la población guatemalteca.

El propósito de este estudio, fue generar información para evidenciar que al agregar Ketoconazol al protocolo de inmunosupresión que incluye Tacrolimus, se logra estimular su efecto terapéutico obteniendo una reducción de costos en la terapia y mejor acceso a medicamentos.

Como se mencionó, se trabajó con 25 expedientes que representan a la población de pacientes trasplantados pediátricos que están bajo el tratamiento de inmunosupresión que incluye Tacrolimus y Ketoconazol en la unidad de cuidados de FUNDANIER; la razón por la cual se trabajó con todos los sujetos que cumplieron con el criterio de inclusión fue para aumentar la representatividad de los resultados del presente estudio.

El deterioro que va teniendo el injerto al adecuarse a su nuevo organismo puede ser un factor que influya en los resultados obtenidos, para analizar este factor a lo largo del tiempo de estudio y garantizar que no causara ruido se comparó la Tasa de filtración glomerular (TFG) de la primer visita (V-5) versus la última (V5). La TFG es una medida que demuestra el funcionamiento de los riñones, se encontró que existe una reducción de 0.40% pero que no es significativa, por lo tanto podemos inferir que los injertos no fueron deteriorados de tal manera que influyese fuertemente en los parámetros estudiados, ver Cuadro No. 17.

Se evaluó si existía un cambio en cuanto a dosis de TAC, niveles de TAC y niveles de creatinina para tener una idea del control que la unidad de nefrología tenía en los trasplantados previo a adicionar Ketoconazol. En el Cuadro No.13 se aprecia la comparación entre las visitas V-5, V-3 y V-1 y se encontró que no existe diferencia estadísticamente significativa entre estas variables lo cual indica que el control de estos parámetros era estable en esta parte del tratamiento teniendo una dosis media de TAC de  $0.122 \pm 0.052$  (mg/kg/día), con unos niveles medios de TAC en sangre de  $7.035 \pm 2.78$  (ng/dL) y con creatinina media de  $1.32 \pm 0.45$  (mg/dL).

Se realizó un análisis similar incluyendo las variables anteriores y adicionando la dosis de Ketoconazol para examinar si existía algún cambio en cuanto al control del trasplantado después de agregar el antimicótico; esto quiere decir que se tomaron en cuenta las visitas V1, V3 y V5. El Cuadro No.14 nos demuestra que no existe diferencia significativa entre los niveles de TAC, niveles de Creatinina y dosis de Ketoconazol; sus valores medios fueron de  $7.48 \pm 4.08$  ng/dL,  $1.42 \pm 0.47$  mg/dL y  $1.27 \pm 0.73$  mg/kg/día respectivamente. La dosis de Tacrolimus representó disminución significativa entre las visitas, en el mismo cuadro se pueden apreciar los valores-p de las combinaciones estudiadas: V1-V5 (p 0.000), V1-V3 (p 0.003) y V3-V5 (p 0.031), la tendencia que demuestran estos valores es que mientras más lejanas son las visitas entre ellas, más fuerte es la diferencia. Con este tipo de información se puede prever que la disminución de la dosis para obtener los niveles de TAC en sangre que se desean no va a ser inmediata, lo cual es coherente ya que el TAC trabaja por niveles de valle.

Se comparó la dosis de TAC, los niveles de TAC en sangre y la creatinina de los pacientes antes (V-1, V-3, V-5) y después (V1, V3, V5) de adicionar Ketoconazol. Del cuadro No.15 se puede concluir que la creatinina aumentó

significativamente ( $p=0.003$ ) un 6.90%, lo que se pretende es mantener la creatinina estable para un niño trasplantado; no se puede concluir que el aumento se dio precisamente porque el tratamiento no está funcionando ya que la talla, el peso y factores de crecimiento influyen. Los niveles de Tacrolimus aumentaron un 6.26% pero no es estadísticamente significativo ( $p=0.397$ ), por lo general el aumento se da en lo que se encuentra un equilibrio entre las dosis de Ketoconazol y Tacrolimus pues hay que tener en cuenta que cada niño se desarrolla de manera diferente y los factores fisiológicos influyen; se debe tener mucho cuidado en tener un control adecuado de las dosis para asegurar eficacia terapéutica y al mismo tiempo evitar toxicidad.

La dosis de Tacrolimus disminuyó significativamente un 34.32% ( $p=0.000$ ), esto comprueba que la estrategia terapéutica funciona para la población guatemalteca y que existe un ahorro significativo por cada paciente que se traduce a QTZ 139.52 diarios, QTZ 4,185.75 mensuales y QTZ 50,228.94 anuales. Este hallazgo es de suma importancia porque brinda una alternativa que mantiene el objetivo terapéutico, y al mismo tiempo permite que sea accesible para la población de recursos económicos limitados.

Se tiene evidencia que el tratamiento añadiendo Ketoconazol cumple con el objetivo terapéutico, pero también es importante tener conocimiento si la adición del antimicótico conlleva más efectos secundarios a los regulares o si promueve los existentes, conocer a lo que se exponen los pacientes permite tener la capacidad de controlarlos evitando incidentes que compliquen el tratamiento y el bienestar del paciente.

Con este propósito, se analizó la incidencia de efectos secundarios de Tacrolimus tomando en cuenta los ingresos hospitalarios, los rechazos de injerto debidamente documentados y la elevación de creatinina de los pacientes; se realizó una comparación de estas variables antes y después de agregar Ketoconazol. En la tabla No.9 podemos apreciar que los eventos adversos se dieron mayoritariamente antes de agregar Ketoconazol para todas las variables, la frecuencia de recurrencia de los eventos disminuyó una vez se agregó el antimicótico al protocolo de inmunosupresión, sin embargo, no existe suficiente evidencia para inferir que esta variante es consecuencia de la nueva alternativa terapéutica. Sin embargo, se puede notar que existió una disminución del 12% al 1.3% en los aumentos de creatinina en sangre (según la definición de este estudio), esto indica que existió un

mejoría referente al control clínico de la terapia y se ve reflejado en la disminución de ingresos hospitalarios.

Por ausencia de información en los expedientes no fue posible analizar efectos secundarios del Ketoconazol. Es necesario monitorear con mayor atención los efectos que causa este antimicótico debido a que en 2013 la FDA lanzó un anuncio respecto a su seguridad, a raíz de esto se incluyó un “Black Box Warning” el cual establece que el Ketoconazol causa daño hepático e insuficiencia adrenal. La FDA resalta que no se debe utilizar como primera línea para el tratamiento de ninguna infección por hongos (FDA,2013). Por otro lado, en una revisión de artículos que incluye una muestra de individuos genéticamente variada evalúa el rol del Ketoconazol en DDI (Drug-drug interacion) y concluyeron que únicamente el 0.41% de los sujetos presentaron daño hepático (Banankhah, 2016). Por lo anterior, en el caso de utilizar Ketoconazol como estrategia de interacción se debe evaluar el riesgo/beneficio que implica incluir el antimicótico en la terapia de los pacientes.

En la clínica y hospital de la Universidad de Tulane (Estados Unidos), realizaron un estudio de 4 años (2006 a 2010) el cual concluye que la combinación de Tacrolimus con Ketoconazol se ve estadísticamente asociada con un aumento en la incidencia de rechazo de trasplante renal (Khan, *et al* 2014). Es necesario tener una revisión crítica a esta combinación de medicamentos (TAC + KET), si bien esta información no puede inferirse respecto a la población guatemalteca en cuestión, es necesario estar alertas para evitar un daño a largo plazo. Puede que la alternativa terapéutica sea una solución inmediata pero no se puede dejar pasar por el alto el aumento significativo de creatinina en sangre de 6.9% del presente estudio que indica que el funcionamiento de los riñones está siendo deficiente.

Se puede afirmar que en FUNDANIER, se ha encontrado una alternativa que permite que los pacientes trasplantados mantengan su calidad de vida a un precio que se puede pagar. Esta alternativa resuelve hacia la problemática de escasos recursos que tiene el sistema de salud actual de Guatemala, lo cual da oportunidad a los profesionales de salud de seguir manteniendo vidas. Sin embargo, es recomendable que sea analizado el riesgo/beneficio al optar por esta alternativa. Se debe considerar monitorear minuciosamente variables relacionadas con ketoconazol, por ejemplo: niveles de bilirrubina, fosfatasa alcalina, INR (International Normalized Ratio), ALT (alanina transaminasa) y AST

(aspartatoaminotransferasa); de esta manera se puede tener certeza que esta estrategia es la más beneficiosa para los sujetos en cuestión.

Una revisión de literatura realizada en 2015, promueve el reemplazo de Ketoconazol por Ritonavir en la estrategia de interacción enfocada en inhibir el citocromo P450-3A (Greenblatt, 2015). A pesar de esto, aún no existe literatura que compruebe que este reemplazo funciona específicamente para el protocolo de inmunosupresión en nefrología pediátrica. Es importante trabajar en la educación médica continua, brindar recursos y promover el rol del farmacéutico en hospital y clínica para asegurar tener las mejores soluciones terapéuticas para la población guatemalteca. Al día de hoy, el presente trabajo demuestra que existe una alternativa para reducir los costos de la terapia de inmunosupresión manteniendo la efectividad clínica en pacientes pediátricos con trasplante renal.

## 8. CONCLUSIONES

1. La Tasa de filtración glomerular de la primer visita (V-5) vrs. la última (V5) se reduce insignificativamente ( $p= 0.942$ ) un 0.40%, lo cual indica que el deterioro natural que sufre el injerto al adaptarse al nuevo organismo no influye drásticamente en el desempeño del riñón.

2. No existe diferencia estadísticamente significativa entre las visitas previas a agregar Ketoconazol (V-5, V-3 y V-1) respecto a: la dosis de TAC, niveles de TAC y niveles de creatinina lo cual indica que la unidad de nefrología mantuvo la terapia bajo control

Cuadro No. 12: valor-p de dosis de TAC, niveles de TAC y creatinina entre visitas previo a asociar el protocolo de inmunosupresión con Ketoconazol.

Visitas comparadas		Dosis de TAC entre visitas	Niveles TAC entre visitas	Creatinina entre vistas
V-3	V-5	0.679	0.961	0.677
V-1	V-5	0.357	0.098	0.195
V-1	V-3	0.218	0.081	0.178

3. No existe diferencia estadísticamente significativa (Ver tabla No.5 para valores-p) entre las visitas después de agregar Ketoconazol (V5, V3 y V1) respecto a: niveles de TAC, niveles de creatinina y dosis de Ketoconazol lo cual indica que al agregar el antimicótico la unidad de nefrología continuó manteniendo las variables mencionadas de la terapia bajo control.



Cuadro No. 13: valor-p de dosis de TAC, niveles de TAC, creatinina y dosis de Ketoconazol entre visitas después a asociar el protocolo de inmunosupresión con Ketoconazol.

Visitas comparadas		Dosis de TAC entre visitas	Niveles TAC entre visitas	Creatinina entre visitas	Dosis KETO entre visitas
V3	V5	0.031*	0.791	0.584	0.784
V1	V5	0.000*	0.082	0.549	0.992
V1	V3	0.003*	0.136	0.911	0.849

4. Al comparar la dosis de TAC en las visitas post Ketoconazol se evidenció una diferencia significativa (ver Cuadro No. 14); se detectó una tendencia de disminución de dosis conforme al aumento del tiempo.

5. Los niveles de TAC aumentaron significativamente ( $p= 0.397$ ) un 6.26% al agregar Ketoconazol.

6. Los niveles de creatinina aumentaron significativamente ( $p= 0.0003$ ) un 6.90% al agregar Ketoconazol.

7. La dosis de TAC disminuyó significativamente ( $p= 0.000$ ) en un 34.32% al agregar Ketoconazol lo cual representa un ahorro aproximado anual de QTZ 50,228.94.00 por paciente.

8. La recurrencia de los efectos adversos por TAC (elevación de creatinina, ingresos hospitalarios y rechazo de injerto documentado) fueron mayoritariamente previo al agregar Ketoconazol.

## 9. RECOMENDACIONES

1. Es necesario tener un control más cauteloso de la adherencia que el paciente tiene al protocolo, de esta manera se disminuirá el sesgo del presente estudio y a su vez se asegurará eficacia del tratamiento buscando la manera de generar conciencia mediante la involucración del paciente.

2. El Ketoconazol es un medicamento de difícil acceso debido a los evidenciados efectos secundarios que puede causar a largo plazo. Se recomienda monitorear de cerca diferentes indicadores como: niveles de bilirrubina, fosfatasa alcalina, INR (International Normalized Ratio), ALT (alanina transaminasa) y AST (aspartatoaminotransferasa); esto puede brindar mayor confiabilidad a esta opción terapéutica para pacientes de FUNDANIER tanto a corto como a largo plazo.

3. Es importante motivar a los profesionales de la salud para que se involucren en procesos de investigación; de esta manera pueden evaluarse tendencias terapéuticas que pueden beneficiar a la población guatemalteca.

4. La publicación de evidencia científica es importante para promover la mejora de políticas de salud pública con la finalidad de optimizar el acceso a medicamentos que permiten mantener un tratamiento esencial para la supervivencia de pacientes, esto implica mejorar los servicios de salud pública.

5. Se debe procurar mantener el correcto monitoreo clínico del paciente pues a pesar de los efectos secundarios, la alternativa terapéutica (KET+ TAC) es la solución de vida para los pacientes pediátricos con trasplante renal de FUNDANIER ya que demostró efectividad clínica y reducción de costos.

## 10. ANEXOS

### Anexo 1: Instrumento de recolección de datos

		A	B	C	D	E	F
Sexo	5						
	3						
	1						
	-1						
	-3						
	-5						
edad	5						
	3						
	1						
	-1						
	-3						
	-5						
PESO kg	5						
	3						
	1						
	-1						
	-3						
	-5						
TALLA cm	5						
	3						
	1						
	-1						
	-3						
	-5						
CR	5						
	3						
	1						
	-1						
	-3						
	-5						
TAC NIVEL (DOSIS TAC mg)	5						
	3						
	1						
	-1						
	-3						
	-5						
TFG	5						
	3						
	1						
	-1						
	-3						
	-5						

## Continuación anexo 1: Instrumento de recolección de datos

transaminasa-5						
transamina5						
Elevación Creatinina	5					
	3					
	1					
	-1					
	-3					
	-5					
Hiperglucemia	5					
	3					
	1					
	-1					
	-3					
	-5					
internamiento	5					
	3					
	1					
	-1					
	-3					
	-5					
Rechazo	5					
	3					
	1					
	-1					
	-3					
	-5					
TAC adherencia	5					
	3					
	1					
	-1					
	-3					
	-5					

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Anson, A., Ramay, B., Ruiz, A., & Bero, L. (2012). *Availability, prices and affordability of the World Health Organization's essential medicines for children in Guatemala*. *Globalization and Health*, 8(22), 10.
2. Ariaza, A. (2010). *Trabajo de graduación: Determinación de fallos en la terapia farmacológica de medicamentos antirretrovirales administrados a pacientes adultos VIH positivo mediante la revisión del historial clínico*. Universidad del Valle de Guatemala. Universidad del Valle de Guatemala (UVG).
3. Casimiro, J., Lou-Meda, R., Solomons, N., & Schümann, K. (2013). *Nutritional Deficits in Juvenile End-Stage Renal Disease in a Guatemalan Context*, 27. doi:1060.7
4. (COR), F. R. (2007). *Trasplante renal*. Ed. Médica Panamericana.
5. El-Husseini, A., El-Basuony, F., Mahmoud, I., Donia, A., Hassan, N., Sayed-Ahmad, N., & Sobh, M. (2004). *Co-administration of cyclosporine and ketoconazole in idiopathic childhood nephrosis*. *Pediatric Nephrology*, 19(9), 976–981. doi:10.1007/s00467-004-1545-6
6. Floren, L. C., Bekersky, I., Benet, L. Z., Mekki, Q., Dressler, D., Lee, J. W., ... Hebert, M. F. (1997). *Tacrolimus oral bioavailability doubles with coadministration of ketoconazole*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 62(1), 41–49. doi:10.1016/S0009-9236(97)90150-8
7. Fundanier - *Fundación del Niño Enfermo Renal*. (2015). Retrieved February 8, 2015, from <http://www.fundanier.org/logros.php>
8. Gamarro, U. (2014, January 5). *El empleo informal prevalece en Guatemala*. *Prensalibre*. Guatemala. Retrieved from [http://www.prensalibre.com/noticias/comunitario/Empleo-informal-prevalece-pais\\_0\\_1130286987.html](http://www.prensalibre.com/noticias/comunitario/Empleo-informal-prevalece-pais_0_1130286987.html)
9. Hernando. (2008). *Nefrología clínica*. Ed. Médica Panamericana.
10. Hess, D. R. (2004). Retrospective studies and chart reviews. *Respiratory Care*, 49(10), 1171–1174.
11. Hommel, K., Rasmussen, S., Kamper, A.-L., & Madsen, M. (2010). *Regional and social inequalities in chronic renal replacement therapy in Denmark*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(8), 2624–2632. doi:10.1093/ndt/gfq110
12. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. (2015). *Número de trabajadores por*

- ramas de actividad económica en la república*. Estimación del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS). Años: 2000-2005. Retrieved from <http://www.banguat.gob.gt/inc/ver.asp?id=estaeco/sr/sr099&e=537>
13. Kliegman, R. M., Stanton, B. M. D., Schor, N. F., Geme, J. S., & Behrman, R. E. (2012). *Nelson. Tratado de pediatría + ExpertConsult + acceso WEB en español*. Elsevier España.
  14. León, M. D. D. (2002). *Insuficiencia Renal Aguda*. Editorial Limusa.
  15. Lou-Meda, R. (2006). *ESRD in Guatemala and a Model for Preventive Strategies: Outlook of the Guatemalan Foundation for Children with Kidney Diseases. Renal Failure*, 28(8), 689–691. doi:10.1080/08860220600938258
  16. Lou-Meda, R. (2010). *Prevention of CKD in Guatemala. ClinicalNephrology*, 74 Suppl 1, S126–128.
  17. Lou-Meda, R. (2011, November). *La Nefrología en Guatemala Una Historia Vivida*. Universidad San Carlos de Guatemala (USAC).
  18. MAEC. (2013). *Avances: La OMS reconoce la Enfermedad Renal Crónica (ERC) de las comunidades agrícolas de El Salvador como un problema de salud pública | Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo*. Retrieved from <http://www.aecid.org.sv/la-oms-reconoce-la-enfermedad-renal-cronica-erc-de-las-comunidades-agricolas-de-el-salvador-como-un-problema-de-salud-publica/>
  19. Medeiros-Domingo, M., Romero-Navarro, B., Valverde-Rosas, S., Delgadillo, R., Varela-Fascinetto, G., & Muñoz-Arizpe, R. (2005). *Trasplante renal en pediatría. Revista de Investigación Clínica*, 57(2), 230–236.
  20. Oppenheimer, F., Pascual, J., & Oallardó, L. (2011). *Inmunosupresión en el trasplante renal. In Nefrología al día*. Retrieved from <http://nefrologiadigital.revistanefrologia.com/modules.php?name=libro&op=viewCap&idpublication=1&idedition=13&idcapitulo=96#4>.
  21. Orozco, A. (2014, Diciembre). *IGSS cambia proveedor de servicio de diálisis y hemodiálisis. Prensalibre*. Guatemala. Retrieved from [http://www.prensalibre.com/noticias/comunitario/IGSS-cambia-proveedor\\_0\\_1274272569.html](http://www.prensalibre.com/noticias/comunitario/IGSS-cambia-proveedor_0_1274272569.html)
  22. Patiño, N. M. (2008). *Farmacología médica / Medical Pharmacology*. Ed. Médica Panamericana.
  23. Periz, L. A. (2004). *La enfermería y el trasplante de órganos*. Ed. Médica Panamericana.

24. Persy, V. P., Remuzzi, G., Perico, N., BenghaneMgharbi, M., Adu, D., Jha, V., ...De Broe, M. E. (2010). *Prevention and Transplantation in Chronic Kidney Disease: What Is Achievable in Emerging Countries?* *Nephron Clinical Practice*, 115(2), c122–c132. doi:10.1159/000312875
25. Research, C. for D. E. and. (2013). Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: *FDA limits usage of Nizoral (ketoconazole) oral tablets due to potentially fatal liver injury and risk of drug interactions and adrenal gland problems* [WebContent]. Retrieved February 12, 2015, from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362415.htm>
26. Reyes-Pérez, H., &Medeiros-Domingo, M. (2006). *Uso de tacrolimus en pediatría*. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 63(4), 276–285.
27. Rizvi, S. A. H., Zafar, M. N., Lanewala, A. A., &Naqvi, S. A. A. (2009). *Challenges in pediatric renal transplantation in developing countries: Current Opinion in Organ Transplantation*, 14(5), 533–539. doi:10.1097/MOT.0b013e32832ff41
28. Soltero, L., Carbajal, H., Rodríguez-Montalvo, C., & Valdés, A. (n.d.). *Coadministration of tacrolimus and ketoconazole in renal transplant...* - PubMed - NCBI. Retrieved February 13, 2015, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12826147>
29. Torre, A. E. de la, Martín, C., & Arribas, C. M. (1996). *Manual de Cuidados Intensivos Para Enfermería*. Springer Science& Business Media.
30. Anson, A., Ramay, B., Ruiz, A., &Bero, L. (2012). *Availability, prices and affordability of the World Health Organization's essential medicines for children in Guatemala*. *Globalization and Health*, 8(22), 10.
31. Ariaza, A. (2010). *Trabajo de graduación: Determinación de fallos en la terapia farmacológica de medicamentos antirretrovirales administrados a pacientes adultos VIH positivo mediante la revisión del historial clínico*. Universidad del Valle de Guatemala. Universidad del Valle de Guatemala (UVG).
32. Casimiro, J., Lou-Meda, R., Solomons, N., &Schümann, K. (2013). *Nutritional Deficits in Juvenile End-Stage Renal Disease in a Guatemalan Context*, 27. doi:1060.7
33. (COR), F. R. (2007). *Trasplante renal*. Ed. Médica Panamericana.
34. El-Dahshan, K. F., Bakr, M. A., Donia, A. F., Badr, A. E.-S., &Sobh, M. A.-K. (2006). *Ketoconazole-tacrolimuscoadministration in kidney transplant recipients: two-year results of a prospective randomized study*. *American Journal of Nephrology*, 26(3), 293–298. doi:10.1159/000094133

35. El-Husseini, A., El-Basuony, F., Mahmoud, I., Donia, A., Hassan, N., Sayed-Ahmad, N., & Sobh, M. (2004). *Co-administration of cyclosporine and ketoconazole in idiopathic childhood nephrosis*. *Pediatric Nephrology*, 19(9), 976–981. doi:10.1007/s00467-004-1545-6
36. Floren, L. C., Bekersky, I., Benet, L. Z., Mekki, Q., Dressler, D., Lee, J. W., ...Hebert, M. F. (1997). *Tacrolimus oral bioavailability doubles with coadministration of ketoconazole*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 62(1), 41–49. doi:10.1016/S0009-9236(97)90150-8
37. Fundanier - *Fundación del Niño Enfermo Renal*. (2015). Retrieved February 8, 2015, from <http://www.fundanier.org/logros.php>
38. Gamarro, U. (2014, January 5). *El empleo informal prevalece en Guatemala*. *Prensalibre. Guatemala*. Retrieved from [http://www.prensalibre.com/noticias/comunitario/Empleo-informal-prevalece-pais\\_0\\_1130286987.html](http://www.prensalibre.com/noticias/comunitario/Empleo-informal-prevalece-pais_0_1130286987.html)
39. Hernando. (2008). *Nefrología clínica*. Ed. Médica Panamericana.
40. Hess, D. R. (2004). *Retrospective studies and chart reviews*. *RespiratoryCare*, 49(10), 1171–1174.
41. Hommel, K., Rasmussen, S., Kamper, A.-L., & Madsen, M. (2010). *Regional and social inequalities in chronic renal replacement therapy in Denmark*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(8), 2624–2632. doi:10.1093/ndt/gfq110
42. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. (2015). *Número de trabajadores por ramas de actividad económica en la república 1/ estimación del instituto guatemalteco de seguridad social (IGSS) años: 2000 - 2005*. Retrieved from <http://www.banquat.gob.gt/inc/ver.asp?id=estaeco/sr/sr099&e=537>
43. Kelley, W. N. (1993). *Medicina interna*. Ed. Médica Panamericana.
44. Kliegman, R. M., Stanton, B. M. D., Schor, N. F., Geme, J. S., & Behrman, R. E. (2012). *Nelson. Tratado de pediatría + Expert Consult + acceso WEB en español*. Elsevier España.
45. Kute, V. B., Trivedi, H. L., Vanikar, A. V., Shah, P. R., Gumber, M. R., Patel, H. V., ... Gera, D. N. (2012). *Long-term outcome of deceased donor renal transplantation in pediatric recipients: A single-center experience from a developing country*. *Pediatric Transplantation*, 16(6), 651–657. doi:10.1111/j.1399-3046.2012.01746.x
46. León, M. D. D. (2002). *Insuficiencia Renal Aguda*. Editorial Limusa.
47. Lou-Meda, R. (2006). *ESRD in Guatemala and a Model for Preventive Strategies*:



- Outlook of the Guatemalan Foundation for Children with Kidney Diseases. Renal Failure*, 28(8), 689–691. doi:10.1080/08860220600938258
48. Lou-Meda, R. (2010). *Prevention of CKD in Guatemala*. *Clinical Nephrology*, 74 Suppl 1, S126–128.
  49. Lou-Meda, R. (2011, November). *La Nefrología en Guatemala Una Historia Viva*. Universidad San Carlos de Guatemala (USAC).
  50. MAEC. (2013). *Avances: La OMS reconoce la Enfermedad Renal Crónica (ERC) de las comunidades agrícolas de El Salvador como un problema de salud pública* | Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo. Retrieved from <http://www.aecid.org.sv/la-oms-reconoce-la-enfermedad-renal-cronica-erc-de-las-comunidades-agricolas-de-el-salvador-como-un-problema-de-salud-publica/>
  51. Medeiros-Domingo, M., Romero-Navarro, B., Valverde-Rosas, S., Delgadillo, R., Varela-Fascinetto, G., & Muñoz-Arizpe, R. (2005). *Trasplante renal en pediatría*. *Revista de Investigación Clínica*, 57(2), 230–236.
  52. Oppenhimer, F., Pascual, J., & Oallardó, L. (2011). *Inmunosupresión en el trasplante renal*. In *Nefrología al día*. Retrieved from <http://nefrologiadigital.revistanefrologia.com/modules.php?name=libro&op=viewCap&idpublication=1&idedition=13&idcapitulo=96#4>.
  53. Orozco, A. (2014, Diciembre). *IGSS cambia proveedor de servicio de diálisis y hemodiálisis*. *Prensalibre*. Guatemala. Retrieved from [http://www.prensalibre.com/noticias/comunitario/IGSS-cambia-proveedor\\_0\\_1274272569.html](http://www.prensalibre.com/noticias/comunitario/IGSS-cambia-proveedor_0_1274272569.html)
  54. Patiño, N. M. (2008). *Farmacología médica / Medical Pharmacology*. Ed. Médica Panamericana.
  55. Periz, L. A. (2004). *La enfermería y el trasplante de órganos*. Ed. Médica Panamericana.
  56. *Real Academia Española*. (n.d.). Retrieved April 17, 2015, from <http://www.rae.es/>
  57. Research, C. for D. E. and. (2013). *Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: FDA limits usage of Nizoral (ketoconazole) oral tablets due to potentially fatal liver injury and risk of drug interactions and adrenal gland problems* [WebContent]. Retrieved February 12, 2015, from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362415.htm>
  58. Reyes-Pérez, H., & Medeiros-Domingo, M. (2006). *Uso de tacrolimus en pediatría*. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 63(4), 276–285.

59. Rizvi, S. A. H., Zafar, M. N., Lanewala, A. A., & Naqvi, S. A. A. (2009). *Challenges in pediatric renal transplantation in developing countries: Current Opinion in Organ Transplantation*, 14(5), 533–539. doi:10.1097/MOT.0b013e32832fffb41
60. Soltero, L., Carbajal, H., Rodríguez-Montalvo, C., & Valdés, A. (n.d.). *Coadministration of tacrolimus and ketoconazole in renal transplant...* - PubMed - NCBI. Retrieved February 13, 2015, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12826147>
61. Torre, A. E. de la, Martín, C., & Arribas, C. M. (1996). *Manual de Cuidados Intensivos Para Enfermería*. Springer Science & Business Media.
62. WHO | World Health Organization. (2012). Retrieved January 31, 2015, from <http://www.who.int/en/>
63. Khan, E., Killackey, M., Kumbala, D., LaGuardia, H., Liu, Y.-J., Qin, H.-Z., ... Zhang, R. (2014). *Long-term outcome of ketoconazole and tacrolimus co-administration in kidney transplant patients*. *World Journal of Nephrology*, 3(3), 107–113. <http://doi.org/10.5527/wjn.v3.i3.107>
64. FDA Drug Safety Communication: *FDA limits usage of Nizoral (ketoconazole) oral tablets due to potentially fatal liver injury and risk of drug interactions and adrenal gland problems*. UCM 362444: 26 July 2013.
65. Banankhah, P. S., Garnick, K. A. and Greenblatt, D. J. (2016), *Ketoconazole-Associated Liver Injury in Drug-Drug Interaction Studies in Healthy Volunteers*. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 56: 1196–1202. doi:10.1002/jcph.711
66. Greenblatt, D. J., and Harmatz, J. S. (2015), *Ritonavir is the best alternative to ketoconazole as an index inhibitor of cytochrome P450-3A in drug–drug interaction studies*. *Br J Clin Pharmacol*, 80, 342–350. doi: 10.1111/bcp.12668.

## 12. GLOSARIO

1. Nefrología:  
Rama de la medicina que se ocupa del riñón y de sus enfermedades. (“Real Academia Española,” n.d.)
  
2. Patología:  
Parte de la medicina que estudia las enfermedades (“Real Academia Española,” n.d.).
  
3. Inmunosupresión:  
Anulación de la respuesta inmunitaria de un organismo (“Real Academia Española,” n.d.).
  
4. Vida Media:  
Tiempo necesario para que la concentración de un fármaco se reduzca a la mitad (Kelley, 1993).
  
5. Biodisponibilidad  
Se refiere a la eficacia relativa de la absorción de una dosis de prueba administrada por vía oral, subcutánea, intramuscular, etc, comparada con un preparado intravenoso. Es decir, mide el grado en que un medicamento se absorbe, alcanza la circulación general y está disponible para llegar a su sitio de acción (Campos, 1993).
  
6. Adherencia  
Se refiere al cumplimiento que el paciente tiene con su terapia (Campos, 1993).
  
7. Sinergia:  
Acción de dos o más causas cuyo efecto es superior a la suma de los efectos individuales (“Real Academia Española,” n.d.).

## 8. Farmacocinética

Estudio de la absorción, distribución, transformación y eliminación de un medicamento en un organismo (“Real Academia Española,” n.d.).