



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA**

**“IGNACIO CHÁVEZ”**

**“ELABORACION DE UN MODELO POBLACIONAL**

**FARMACOCINETICO DE TACROLIMU: FORMULACION INNOVADORA**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:**

**N E F R O L O G Í A**

**PRESENTA:**

**DR. MARCO ANTONIO CARMONA ESCAMILLA**

**TUTOR:**

**DR. EDUARDO MANCILLA URREA**

**Responsable del Programa de Trasplante Renal**

**México D.F.**

**Julio 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

Dr. José Fernando Guadalajara Boo  
Director de Enseñanza

---

Dra. Martha Franco Guevara  
Jefe del Departamento de Nefrología

---

Dr. Gerardo Gamba Ayala  
Coordinador del Departamento de Nefrología

---

Dr. Eduardo Mancilla Urrea  
Medico Responsable del Programa de Trasplante

---

Dr. Marco Antonio Carmona Escamilla  
Alumno de la Especialidad en Nefrología

## **DEDICATORIAS**

Quiero dedicar esta tesis con todo amor a mi familia; en primer lugar a mi madre Virginia Escamilla Rodríguez, quien me ha puesto de pie en muchos sentidos y de muchas formas, desde el principio hasta estos días. También quiero compartir este triunfo con mi hermana Beatriz; la menor, la mas valiente, a quien amo y a quien agradezco todo el amor que me ha brindado, tanto medido como desmedido, justificados o no; te amo mi vida y espero nunca defraudarte de ninguna manera. También comparto esto con mi hermana mayor, Aidé la mas fuerte, es y seguirá siendo parte de mis triunfos; a ella le agradezco esa forma peculiar de brindarme el ejemplo de vivir, vivir y vivir tras un objetivo. Les mando un fuerte abrazo a mis sobrinos Melina, Carolina y David, y quiero que sepan que siempre me esforzaré por que tengan un gran y buen camino por donde andar. A toda mi familia les digo una cosa, hasta este momento a lo largo de mi vida he perseguido muchas cosas, la segunda más importante es que ustedes se sientan orgullosos.

Quiero agradecer al Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" por haberme dado la oportunidad de formarme como Nefrólogo; también quiero mencionar lo importante que ha sido para mi tener como maestros a médicos expertos en las ciencias nefrológicas; de los cuales he aprendido todo cuanto se de nefrología además de una visión y una filosofía de esta; a todos ellos muchas gracias y acepto el compromiso de sustentar con honorabilidad el ser egresado de esta, nuestra escuela.

No puedo dejar de mencionar y festejar lo importante que han sido mis compañeros y amigos de la residencia; tanto generaciones de mayor jerarquía como los de generaciones inferiores; lo siento pero no hay espacio para ponerlos a todos; un abrazo. Principalmente celebro el haber estado junto a Moni, Pati, Víctor, Edgar y Fernando. De los cuales he aprendido mucho y con quienes he pasado muchos momentos memorables; les deseo lo mejor de la vida; el éxito es ya de ustedes. Un abrazo.

Quiero mencionar especialmente a dos personas que por obra del destino, vida o lo que sea están en mi vida y forman parte de esto: Verónica Bautista Piña, mi novia, con la cual he compartido amor, apoyo y comprensión a lo largo de la especialidad y Alejandro Arce Salinas, que es el justo medio de mi vida profesional, con el cual aquí refrendo compromisos antes contraídos, un saludo, maestro.

A Todos ustedes ***gracias***

## ÍNDICE

	<i>Páginas</i>
ABREVIATURAS	6
RESUMEN	8
MARCO TEÓRICO	10
TACROLIMUS	11
FARMACOGENETICA	19
FARMACOCINETICA POBLACIONAL	20
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	22
PREGUNTA DE INVESTIGACION	22
JUSTIFICACION Y OBJETIVO PRIMARIO	23
PACIENTES Y MÉTODOS	23
ANALISIS FARMACO ESTADÍSTICO	27
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	42
CONCLUSIONES	45
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	46

## **ABREVIATURAS**

**ERC= ENFERMEDAD RENAL CRONICA**

**ERCT= ENFERMEDAD RENAL CRONICA TERMINAL**

**NHANES= NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY**

**UNOS= UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING**

**TR= TRASPLANTE RENAL**

**NCI= NEFROPATIA CRONICA DE INJERTO**

**CsA= CICLOSPORINA**

**MMF= MICROFENOLATO DE MOFETILO**

**CYP3A4= CITOCROMO P450 FAMILIA 3 SUB FAMILIA A4**

**FKBP= PROTEINA FIJADORA DE TACROLIMUSROLIMUS**

**NFAT= FACTOR NUCLEAR DE CELULAS T ACTIVADAS**

**IL-2= INTERLEUCINA 2**

**Pgp= GLICOPROTEINA G**

**MDR1= GEN DE RESISTENCIA A FARMACOS**

**Hb= HEMOGLOBINA**

**ATP= TRIFOSFATO DE ADENOSINA**

**Ka= CONSTANTE DE ABSORCIÓN**

**AUC= AREA BAJO LA CURVA**

**Cmin= CONCENTRACION MINIMA**

**MEIA= INMUNOENSAYO ENZIMATICO DE MICROPARTICULAS**

**ELISA= ENSAYO INMUNO ENZIMATICO**

**HPLC= CROMATOGRAFIA LIQUIDA DE ALTA EFICIENCIA**

**FARMACOCINETICA POBLACIONAL= FARMACOCINETICA POBLACIONAL**

**CBZ= CARBAZEPINA**

**NONMEM= MODELO DE EFECTOS MIXTOS NO LINEALES**

**CENATRA= CENTRO NACIONAL DE TRASPLANTES**

**mTOR= MAMMALIAN TARGET OF RAPAMICYN**

**OVF= VALOR DE LA FUNCION OBJETIVO**



## RESUMEN

La prevalencia de Enfermedad Renal Crónica Terminal ha mostrado durante los últimos años un incremento lineal. El tratamiento de elección es el trasplante renal, mismo que depende de una adecuada terapia inmunosupresora para obtener sobrevividas aceptables del injerto. Desde hace aproximadamente veinte años los inhibidores de calcineurina son la piedra angular en el tratamiento inmunosupresor. Dichos fármacos tienen un comportamiento farmacocinético poco predecible, más aún entre razas. En el presente trabajo, se analizó el comportamiento farmacocinético de Tacrolimus en una población mexicana, a la vez que exploramos las variables que pudieran modificar dicho comportamiento. Se analizó a un grupo de 60 pacientes con trasplante renal, a los cuales les fueron tomadas tres muestras a diferentes tiempos para determinar concentraciones en sangre de Tacrolimus. En el primer modelo farmacocinético, se obtuvieron como resultado una depuración del Tacrolimus de 3.9 lts/hr y un volumen distribución de 175 lts. En un segundo modelo farmacocinético se demostró que las variables antropométricas y de función renal no influían en la depuración ni en el volumen de distribución. En dicho modelo, tanto la albúmina como la hemoglobina demostraron tendencia a modificar la depuración y volumen de distribución del medicamento sin llegar a ser estadísticamente significativa. En el tercer modelo farmacocinético (NONMEM) solo la albúmina tuvo un impacto en el volumen de distribución con una  $p = <0.05$ . Basados en dichos resultados, se concluye que tanto hemoglobina como albúmina tienen una influencia directa en el volumen de

distribución de Tacrolimus y por ende modifican las concentraciones del mismo en sangre.

## MARCO TEÓRICO

La enfermedad renal crónica (ERC) es actualmente considerada un problema de salud pública.<sup>1,2</sup> El estudio National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) mostró una prevalencia del 13.1 % entre la población, teniendo como explicación un aumento en la prevalencia de Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial. Aunque no existe un registro Mexicano, se estima que el 8.3% de los mexicanos padecen ERC en diferentes grados (Fundación Mexicana del Riñón).<sup>3,</sup>

<sup>4</sup> Una vez que un paciente ha presentado progresión de la ERC y que requiere sustitución de la función renal, las opciones terapéuticas incluyen; diálisis peritoneal, hemodiálisis ó trasplante Renal (TR), considerándose este último el tratamiento de elección ya que comparado con la diálisis, ha demostrado una mejor sobrevida a largo plazo.

La sobrevida del injerto renal a un año se ha modificado sustancialmente en las últimas tres décadas debido a la introducción de los inhibidores de calcineurina, anticuerpos policlonales y monoclonales, soluciones de preservación, y el avance en el tratamiento médico de las complicaciones postrasplante. Sin embargo, la sobrevida a largo plazo del injerto no se ha modificado.<sup>5,6</sup> La nefropatía crónica del injerto (NCI) que afectan dicha sobrevida es causada tanto por factores inmunológicos como no inmunológicos; los primeros son aquellos relacionados a cualquier tipo de aloreactividad. Dentro de los factores no inmunológicos se encuentran principalmente: tiempo de isquemia, efectos adversos de inmunosupresores, Hipertensión Arterial y proteinuria.

Los agentes inmunosupresores utilizados en la actualidad pueden clasificarse en cinco categorías: inhibidores de la calcineurina; ciclosporina (CsA) y Tacrolimus,

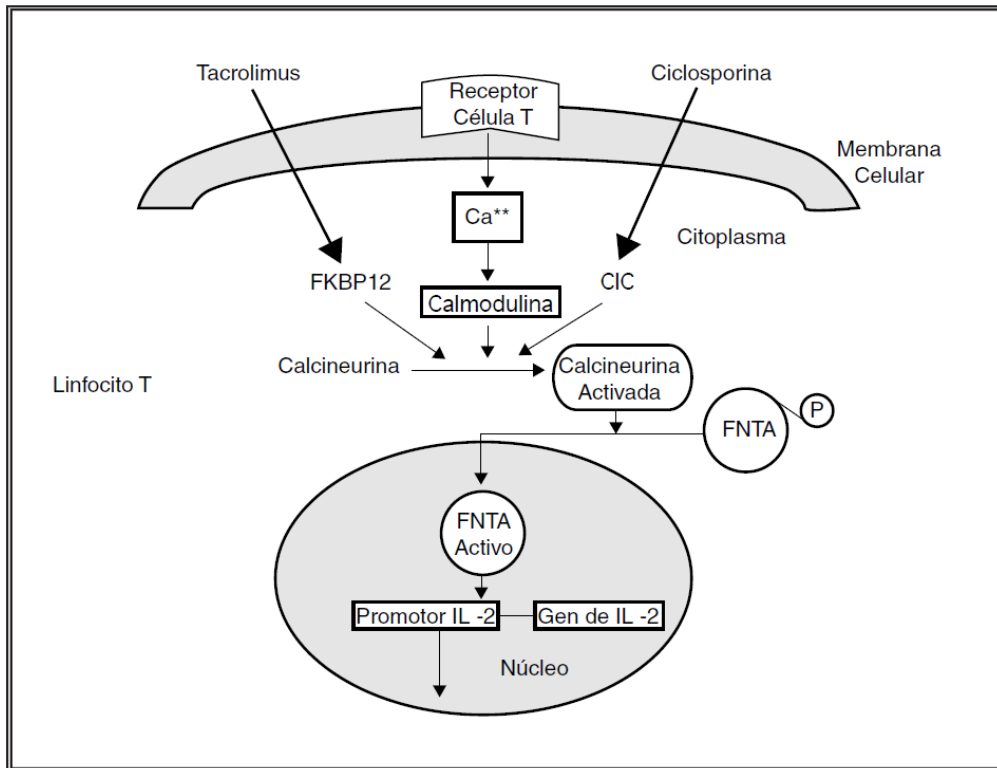
antiproliferativos (Azatioprina, Micofenolato de Mofetilo (MMF) y Micofenolato Sódico), inhibidores m-TOR -mammalian Target of Rapamycin- (Sirolimus y Everolimus), esteroides y anticuerpos policlonales (globulinas antitimocíticas y antilinfocíticas) o monoclonales (Basiliximab y Daclizumab).

El protocolo inmunosupresor más utilizado en la actualidad es la terapia de mantenimiento con tres agentes; Tacrolimus, MMF y prednisona, más algún anticuerpo como inductor dependiendo del caso y del centro. Dicha combinación ha probado una disminución en la frecuencia de rechazo agudo y mejor supervivencia del injerto a largo plazo.

## **TACROLIMUS**

Es un macrólido derivado de hongo *Streptomyces tsukubaensis*, insoluble en agua pero altamente soluble en solventes orgánicos y que ha demostrado superioridad en su efecto inmunosupresor sobre CsA.<sup>7,8</sup> Debido a la gran variabilidad de un paciente a otro, las dosis de inhibidores de calcineurina se manejan dependiendo sus concentraciones séricas.<sup>9</sup>

La respuesta farmacológica se ve influenciada por diversos factores que modifican la farmacocinética y farmacodinamia, atribuidas entre otras causas a los diferentes miembros de la familia de la citocromo P450.<sup>10,11</sup> De entre ellos, destaca el citocromo P450 familia 3 sub familia A4 (CYP3A4) responsable de más del 60% del metabolismo de medicamentos.<sup>12</sup> El mecanismo de acción se describe en la figura 1.



**Figura 1.** Inhibición en la activación de células T mediada por inmunofilinas. La estimulación del receptor de la célula T induce un aumento del calcio intracelular mediado por el inositol 1,4,5-trifosfato produciéndose la transcripción genética de interleucina-2a (IL-2). Tanto tacrolimus como ciclosporina inhiben este proceso uniéndose a sus respectivas inmunofilinas (FKBP12 y ciclofilina), provocando a su vez inhibición de la proteína dependiente de calcio/calmodulina calcineurina, con lo cual el FNTA no es desfosforilado y por tanto incapaz de ingresar al núcleo celular. CIC: ciclofilina; FKBP proteína de unión para FK506; FNTA: factor nuclear de linfocitos T activados.

**Referencia 50**

## **Farmacocinética**

**Absorción:** Tacrolimus se absorbe rápidamente, alcanzando el pico máximo entre 0.5–1 hora, sin embargo algunos pacientes con trasplante hepático pueden tener el pico máximo a las dos horas.<sup>13</sup> En la absorción influye la baja solubilidad del medicamento y la motilidad gastrointestinal. La biodisponibilidad es muy variable, con una media de 25 % que se ve reducida en presencia de alimentos, lo cual se ha observado en diversas poblaciones sin importar el tipo de órgano trasplantado.<sup>15</sup>

**Distribución.** Se distribuye en la mayoría de los tejidos y depende parcialmente de la unión reversible a proteínas del plasma (albúmina /  $\alpha_1$ -glicoproteína) y hemoglobina (Hb). Las concentraciones plasmáticas de estos últimos se incrementan durante los primeros meses post-trasplante lo cual modifica la cantidad de la fracción libre de Tacrolimus y por lo tanto la distribución y eliminación.<sup>15,16</sup>

**Metabolismo.** Se lleva a cabo vía el citocromo CYP3A4 intestinal y hepático siendo la hidroxilación y la desmetilación las principales rutas metabólicas. Esta vía consta principalmente de 4 isoformas: CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, y CYP3A43.<sup>17</sup> Se han detectado por lo menos 15 metabolitos, ninguno de ellos con efecto inmunosupresor en humanos.<sup>18-20</sup> Menos del 0.5% se excreta sin cambios en orina y heces<sup>21</sup>.

El Tacrolimus también es sustrato de la glicoproteína P (P-gp), producto del gen de resistencia a fármacos (MDR1). La P-gp es dependiente de adenosintrifosfato (ATP) y contribuye a la protección contra toxinas ambientales limitando la absorción a nivel del lumen gastrointestinal y/o incrementando la excreción biliar y

urinaria. Varios estudios han reportado que la farmacocinética de Tacrolimus está inversamente relacionada con la cantidad de P-gp en el intestino.<sup>22</sup>

Estudios recientes sugieren que gran parte de la variabilidad asociada con Tacrolimus es debida a diferencias genéticas en la expresión de CYP3A4 y P-gp, ya que existe evidencia de que en sujetos afroamericanos y latinos tienen menor biodisponibilidad de Tacrolimus que los caucásicos.<sup>23</sup>

**Excreción.** La vida media varía de 12–19 horas. La principal vía de eliminación es la biliar (>90%) y menos del 1% es excretada por la orina.<sup>21</sup>

### **Efectos adversos y toxicidad**

Los principales efectos adversos incluyen: nefrotoxicidad, neurotoxicidad, diabetes, alteraciones gastrointestinales, Hipertensión Arterial, infecciosas y procesos neoplásicos.<sup>24-26</sup>

Dichos efectos adversos generalmente mejoran al disminuir la dosis, sin embargo cuando no sucede así o se compromete la rehabilitación del paciente (diabetes mellitus) se ha recomendado el cambio a otro esquema de inmunosupresión.<sup>27</sup>

En pacientes con trasplante renal cobra particular interés la nefrotoxicidad, que es un factor limitante para su uso y se presenta hasta en el 50% de los pacientes.<sup>25-28</sup>

Dicha toxicidad puede manifestarse desde trastornos tubulares (acidosis tubular) hasta la falla renal aguda con disminución en la tasa de filtración glomerular y retención de azoados. Generalmente la nefrotoxicidad mejora al disminuir o suspender el medicamento.<sup>29</sup>

### **Interacciones medicamentosas**

El Tacrolimus puede interactuar con otros fármacos que afectan al CYP3A4 disminuyendo o aumentando sus niveles séricos. La combinación con otras drogas puede incrementar la nefrotoxicidad (Tabla 1).<sup>22,30</sup>



**Tabla 1.** Interacciones Medicamentosas de Tacrolimus

**Incremento en niveles séricos**

Aumento en la absorción de Tacrolimus

Cisaprida, Metoclopramida

Inhibición en el Metabolismo de Tacrolimus

Bromocriptina, Cloranfenicol, Cloroquina, Cimetidina, Claritromicina, Clotrimazol, Danazol, Dapsona, Diltiazem, Ergotamina, Eritromicina, Etilil estradiol, Fluconazol, Jugo de toronja, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Mefloquina, Midazolam, Nefazodona, Nelfinavir, Nicardipina, Nifedipina, Omeprazole, Quinidina, Ritonavir, Saquinavir, Troleandomicina, Verapamil.

**Disminución en niveles séricos**

Disminución en la absorción de Tacrolimus

Antiácidos (hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio)

Inducción en el Metabolismo de Tacrolimus

Anticonvulsivos (fenobarbital, primidona, carbamazepina), Dexametazona, Nevirapina, Fenitoina, Rifabutina, Rifampicina.

**Alteraciones en el riesgo de Nefrotoxicidad**

Aumento del riesgo de Nefrotoxicidad

Aminoglicosidos, Anfotericina B, Cisplatino, Ciclosporina, Fosfarnet, Ibuprofeno, Pentamidina, Vancomicina

**Interacciones Medicamentosas inducidas por Tacrolimus**

Aumento en las concentraciones de otras drogas

Fenitoina

Neurotoxicidad

Aciclovir

Aumento en el efecto antihistamínico

Astemizol, Terfenadina

**Otras**

Micofenolato de mofetilo (MMF): aumento significativo en las concentraciones de ácido micofenólico (MPA)

Diuréticos ahorradores de potasio: se ha reportado hiperkalemia asociada a Tacrolimus

Vacunas de virus vivo atenuado: la vacunación puede ser menos efectiva

Vacunas de virus vivos: infección diseminada

**Referencia 50.**

### **Influencia del tiempo postrasplante**

Algunos estudios han mencionado la reducción en la dosis a mas tiempo postrasplante. Dicho fenómeno se debe a una disminución en la dosis de esteroides así como una mejoría en albúmina y hematocrito.<sup>31</sup> El estudio de Pou *et al* demostró una disminución hasta del 50% dos años después del trasplante con respecto a la dosis inicial.<sup>32</sup>

### **Monitoreo terapéutico**

El monitoreo terapéutico de Tacrolimus se lleva a cabo midiendo las concentraciones mínimas también conocidas como niveles valle; sin embargo, esto ha sido cuestionado al presentarse algunos casos de toxicidad y rechazo aún cuando las concentraciones estaban dentro del límite considerado como aceptable. Staatz *et al*, describen las dosis iniciales y de mantenimiento recomendadas (**Tabla 2**).<sup>3</sup>

TIEMPO DESPUES DE TRASPLANTE	CAUCASICOS	RAZA NEGRA	NIVELES TAC
0-3 MESES	0.18	0.23	10-15 ng/ml
3-12 MESES	0.17	0.26	5-15 ng/ml
DE 12 MESES	0.14	0.24	5-10 ng/ml

**Tabla 2. Dosis recomendada de TAC expresada en mg/kg/día; así como niveles séricos.**

En caso de CsA se ha sugerido realizar la determinación 2 horas posteriores a la toma ya que refleja mejor el área bajo la curva (AUC), sin embargo los otros estudios han demostrado que en Tacrolimus esta técnica no es superior a las mediciones 12 hr después de la toma.<sup>34,35</sup>

### **Métodos de determinación**

Actualmente se prefiere la determinación de Tacrolimus en sangre total permaneciendo estable en este medio aproximadamente un año a  $-70^{\circ}\text{C}$ , dos semanas entre  $4-22^{\circ}\text{C}$  y dos a tres días a  $37^{\circ}\text{C}$ .

Los métodos más utilizados en la práctica clínica son el inmunoensayo enzimático de micropartículas (MEIA) y el ensayo inmuno enzimático (ELISA).<sup>36,37</sup> La especificidad analítica depende del anticuerpo y de las condiciones preanalíticas (modo de extracción, volumen, tipo de precipitante y pH). Ninguno de los anticuerpos empleados en el MEIA es específico para el compuesto original y todos tienen reacción cruzada con diversos metabolitos. No se han encontrado diferencias entre MEIA I y MEIA II y ELISA por lo que se aceptan como métodos de medición rutinaria. Actualmente la cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) es el mejor método disponible, sin embargo no es práctico en la clínica ya que su costo es muy alto.<sup>38</sup>

### **FARMACOGENETICA:**

La enzima CYP3A humana es una subfamilia que tiene un papel determinante en el metabolismo y la eliminación de la mayoría de drogas a los que el ser humano está expuesto. Dicha enzima se encuentra en hígado e intestino delgado, de tal

manera que actúa en el metabolismo de primer paso. Dentro de la CYP3A están las isoformas CYP3A4 y CYP3A5 involucradas en el metabolismo de la mayoría de agentes inmunosupresores. De estas últimas existen más de 30 polimorfismos que explican la gran variabilidad interindividual en el metabolismo de Tacrolimus, sin embargo es improbable que esta sea la única causa de dicha variabilidad.<sup>39</sup> El polimorfismo mas frecuente es la CYP3A4\*1B que se presenta con una gran variabilidad entre razas; por ejemplo entre la población asiática dicho polimorfismo no existe mientras que en afroamericanos se encuentra hasta en un 45%.<sup>40</sup>

En población mexicana dicho fenómeno fue estudiado por Reyes *y cols*<sup>41</sup>; el objetivo fue determinar la frecuencia de los polimorfismos CYP3A4\*1B, \*2B, \*4B, \*5B y \*18B en mestizos e indígenas tepehuanes. Los resultados mostraron una prevalencia del CYP3A4\*1B de 8.8% en mestizos y 8.0% en indígenas tepehuanes. Sin embargo los demás polimorfismos no fueron significativos. Es importante mencionar que dichos resultados también se han reportado en estudios realizados en caucásicos; de tal manera que las diferencias en el metabolismo de fármacos debe ser explicada por otros factores.

## **FARMACOCINETICA POBLACIONAL**

Es el estudio de los factores demográficos, fisiopatológicos y terapéuticos relacionados con la variabilidad en las concentraciones de drogas/medicamentos entre los individuos de una misma población y que reciben dosis establecidas del fármaco en estudio.

Los modelos de farmacocinética poblacional juegan un rol importante en la atención médica para decidir sobre la dosificación de algún fármaco. Dicho modelo

se basa en un análisis Bayesiano para estimar el comportamiento farmacocinético del medicamento en estudio. También la farmacocinética poblacional encuentra una gran utilidad en el desarrollo de nuevos medicamentos.

Idealmente los fármacos deberían ser estudiados desde un punto de vista poblacional ya que el comportamiento farmacocinético supone diferencias entre las poblaciones donde se usan dichos fármacos.<sup>42-44</sup> En México, el Instituto Politécnico Nacional (datos no publicados) realizó un estudio en 58 pacientes con DM2 y 49 voluntarios sanos a los cuales se administró metformina. Se analizaron las curvas farmacocinéticas en ambos grupos a partir de las siguientes variables: género, peso, talla e índice de masa corporal. Comparando ambas curvas farmacocinéticas el peso influyó linealmente en el volumen de distribución aparente y en una variabilidad residual de 4.9%. Con este abordaje el peso corporal es una variable que influye en el volumen de distribución en mexicanos.

Los inhibidores de calcinerurina desde hace ya aproximadamente treinta años son la piedra angular del tratamiento inmunosupresor en los trasplantes de órganos sólidos. En la práctica médica nos damos cuenta de la gran variabilidad entre pacientes con trasplante renal, teniendo casos que van desde 0.5 - 7 mg cada 12 horas, lo que obliga a los médicos en optimizar e individualizar el tratamiento con base a un monitoreo de niveles.

## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

El trasplante renal es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con enfermedad renal terminal. En países desarrollados existen aproximadamente 280 pacientes por millón de habitantes con un trasplante renal funcional, cifra que ha

aumentado a lo largo de los años. En la base de datos de la United Network for Organ Sharing (UNOS) hasta abril del 2008 se reportaron 256,006 receptores de trasplante renal de los cuales 88,476 son receptores de donador vivo. Según datos del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) en el año 2009 se realizaron en la República Mexicana 2,295 trasplantes renales de los cuales 490 fueron de donador fallecido y 1,808 de donador vivo .

Las listas de espera para trasplantes continúan en ascenso porque la demanda excede la disponibilidad de órganos. Actualmente las tasas aproximadas de sobrevida al año tanto de paciente como injerto para donador vivo son del 98 % y 95 % respectivamente y para donador fallecido de 95% y 90%. Existen una serie de factores que influirán en la sobrevida del injerto como el riesgo inmunológico, eventos de rechazo, toxicidad por medicamentos inmunosupresores ó por el contrario inmunosupresión inadecuada que condicionará a corto ó largo plazo deterioro de la función renal y posterior pérdida del injerto.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las variables que condicionan cambios en los parámetros farmacocinéticos de Tacrolimus en población mexicana con trasplante renal?

## **JUSTIFICACIÓN**

Dado que en la población de pacientes con trasplante renal es muy importante mantener niveles óptimos de Tacrolimus y sabiendo que los parámetros farmacocinéticos tienen una gran variabilidad, es importante identificar las

variables ya sean antropométricas, bioquímicas o de función renal que podrían determinar variabilidad en la farmacocinética y por ende en los niveles séricos.

## **OBJETIVO PRIMARIO**

Validar un modelo farmacocinético matemático con predicción bayesiana (modelo de farmacocinética poblacional) para determinar el comportamiento de la formulación original de Tacrolimus en población mexicana.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

**Diseño del estudio:** observacional, longitudinal y prospectivo.

**Tamaño de muestra:** basados en estudios previos, se requirieron 60 pacientes para la creación del modelo de predicción matemático, es decir definir la curva de farmacocinética poblacional.<sup>45-47</sup>

**Grupo de tratamiento:** 60 con trasplante renal tratados a base de Tacrolimus innovador

**Duración del seguimiento individual:** solamente se observaron durante el tiempo al que hayan sido asignados para la toma de muestras.

### **Criterios de inclusión:**

- 1) Estar dispuesto a participar y ser capaz de otorgar consentimiento informado escrito, firmado y fechado.
- 2) Pacientes trasplantados renales con injerto funcionante al momento del estudio, con tasa de filtrado glomerular mayor a 60 ml/min calculado por formula Levey .
- 3) Pacientes sin cambios en la función renal por un tiempo mayor a 1 mes.
- 4) Recibir Tacrolimus en su formula innovadora *“Prograf<sup>R</sup>”*



5) Niveles de Tacrolimus sin variación en dos mediciones previas y/o que no ameritaron modificaciones en la dosis.

**Criterios de no inclusión:**

- 1) Hospitalizaciones durante las últimas dos semanas por cuadros infecciosos o procesos inflamatorios.
- 2) Alteraciones de pruebas de función hepática.
- 3) Prescripción de medicación que interfiera con la actividad enzimática de la CYP3A4.

**Población de estudio**

Pacientes con trasplante renal realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” y en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

**Hipótesis**

Después de realizar y validar un modelo matemático de farmacocinética con la fórmula original de Tacrolimus en pacientes transplantados, la descripción aportará una mejor comprensión en los niveles séricos

**Hipótesis nula**

Después de realizar y validar un modelo matemático de farmacocinética con la fórmula original de Tacrolimus en pacientes transplantados, la descripción no aportará una mejor comprensión en los niveles séricos

## **Variables del estudio:**

### **1) Variable dependiente**

Concentraciones en sangre total de Tacrolimus

### **2) Variable independiente**

Tiempo

### **3) Variables a evaluar**

Edad, peso, talla, IMC, tiempo de trasplante, dosis de TACROLIMUS (mg/día), Hb, Creatinina sérica, Albúmina, TGO y TGP.

### **4) Frecuencia de mediciones**

Con la finalidad de lograr uniformidad en un tiempo determinado, se realizó mediante una tabla de numeros aleatorios 5 modalidades de tomas (12 pacientes en cada una) con respecto al tiempo (Tabla 3).

## **Metodo para la determinacion del Filtrado Glomerular**

En este estudio se realizó la determinacion del Filtrado Glomerular usando la formula de Modification of Diet Renal Disease; en esta formula se toman en cuenta cuatro variables, peso, edad, nitrógeno de urea y albumina; con lo que obtenemos una mejor estimación en nuestra población de estudio que otras formulas. <sup>51</sup>

GRUPO DE ALEATORIZACIÓN	ANTES DE LA TOMA DE TAC	SEGUNDA TOMA (hrs)	TERCERA TOMA (hrs)
1	0	0.5	4
2	0	0.75	5
3	0	1	6
4	0	2	8
5	0	3	11

**Tabla 3. Modalidades para tomas de muestreo; mostramos el número de modalidad así como los tiempos de muestreo de cada grupo (hrs)**

## **ANÁLISIS FÁRMACO-ESTADÍSTICO**

Los parámetros farmacocinéticos poblacionales se obtuvieron mediante un modelo compartamental de primer orden y se calcularon; la depuración y el volumen de distribución; ya que la constante de absorción ( $k_a$ ) es fija. Todo el análisis farmacocinético poblacional se realizará con el programa NONMEM versión VI nivel 1.0; desarrollado y programado por Beal y Sheiner en 1989.

## **RESULTADOS**

Los datos fueron recolectados en forma prospectiva en 60 pacientes con trasplante renal, las variables demográficas se muestran en la Tabla 4.

---

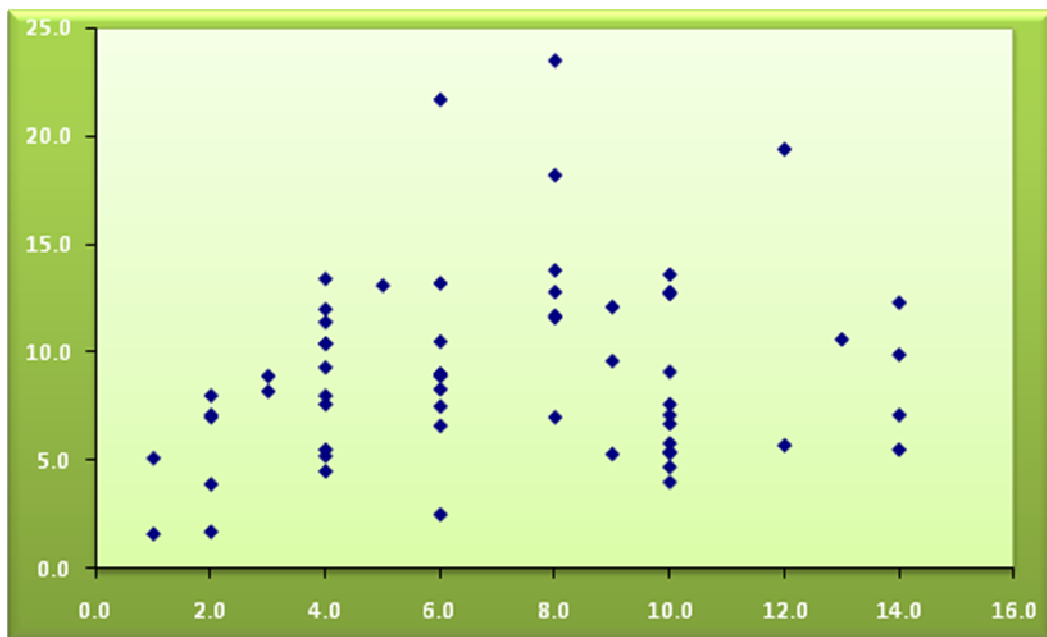
<b>Variables</b>	<b>Valor</b>	<b>Rango</b>
<b>Género (% masculino)</b>	<b>48</b>	<b>NA</b>
<b>Edad (años)</b>	<b>30.5</b>	<b>16-63</b>
<b>Peso (kg)</b>	<b>61.6</b>	<b>32-84</b>
<b>Talla (mts)</b>	<b>1.6</b>	<b>1.32-1.86</b>
<b>IMC (m<sup>2</sup>/kg)</b>	<b>23.4</b>	<b>15.7-34.1</b>
<b>Tiempo postransplante (meses)</b>	<b>10.7</b>	<b>0.1-120.5</b>
<b>Dosis de tacrolimus (mg/día)</b>	<b>7.1</b>	<b>1.0-14.0</b>
<b>Niveles séricos de tacrolimus (mg/dl)</b>	<b>9.1</b>	<b>1.6-23.5</b>
<b>Hb (gr/dl)</b>	<b>12.6</b>	<b>7.4-16.9</b>
<b>Albumina (gr/dl)</b>	<b>4.3</b>	<b>2.7-5.14</b>
<b>TGO (U/L)</b>	<b>24.27</b>	<b>6.1-146</b>
<b>TGP (U/L)</b>	<b>27.5</b>	<b>8.8-115.6</b>
<b>Creatinina mg/dl</b>	<b>1.17</b>	<b>0.7-2.4</b>

---

Tabla 4. Características demográficas y variables de laboratorio.

La primera causa de ERCT fue en el 56% de los casos de origen desconocido, 11% Nefritis Lupica, 5% secundario a DM y el restante 28% a otras enfermedades. HLA: 22 con 0 haplotipos, 32 con 1 haplotipo y 5 compartían 2 haplotipos.

Los niveles terapéuticos de Tacrolimus se encontraron normales (5-15 ng/ml) en el 81% de tomas basales, solo 4 pacientes tenían > de 15 ng/ml y 7 pacientes < de 5 ng/ml, (promedio 9.1 ng/ml). No existió una correlacion entre la dosis y sus niveles sanguíneos, con una  $r^2$  de 0.025 (Gráfica 1).



Gráfica 1. Dosis diaria contra niveles sanguíneos basales; no se encontró relación entre dosis y niveles sanguíneos. En el eje de las x mostramos la dosis de TAC en mg/día y en el eje de las y, mostramos las concentraciones sanguíneas expresadas en ng/ml.

La elaboración del modelo y el abordaje se realizó en tres etapas:

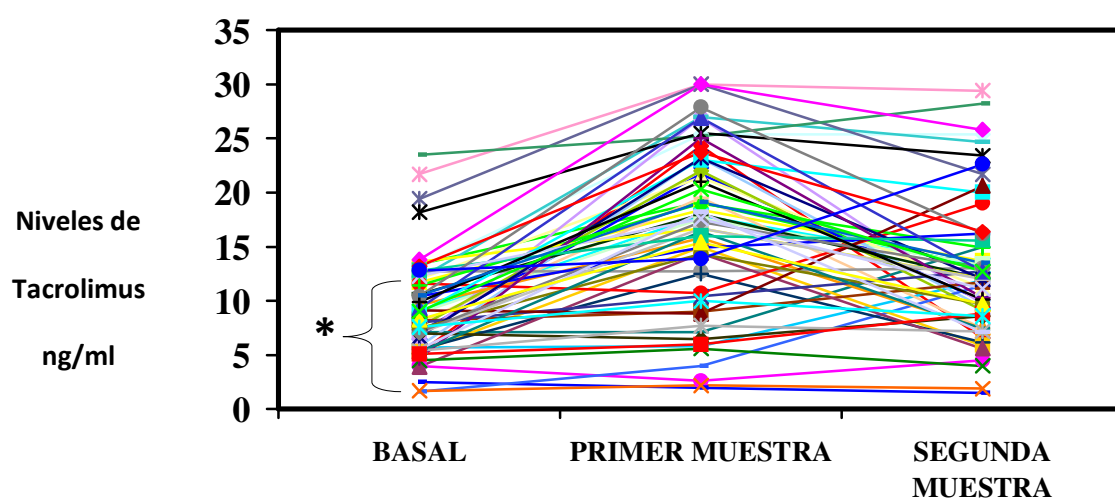
### **Primera Etapa: Modelo Poblacional Básico**

Se caracterizó la farmacocinética poblacional de Tacrolimus en pacientes postrasplante, se ajustó a un compartimento con absorción y eliminación de primer orden.

En la gráfica 2 se observa el curso temporal en las concentraciones de Tacrolimus. De un total de 180 observaciones se evaluó la variabilidad de la población posterior a la administración de Tacrolimus en un estado basal.

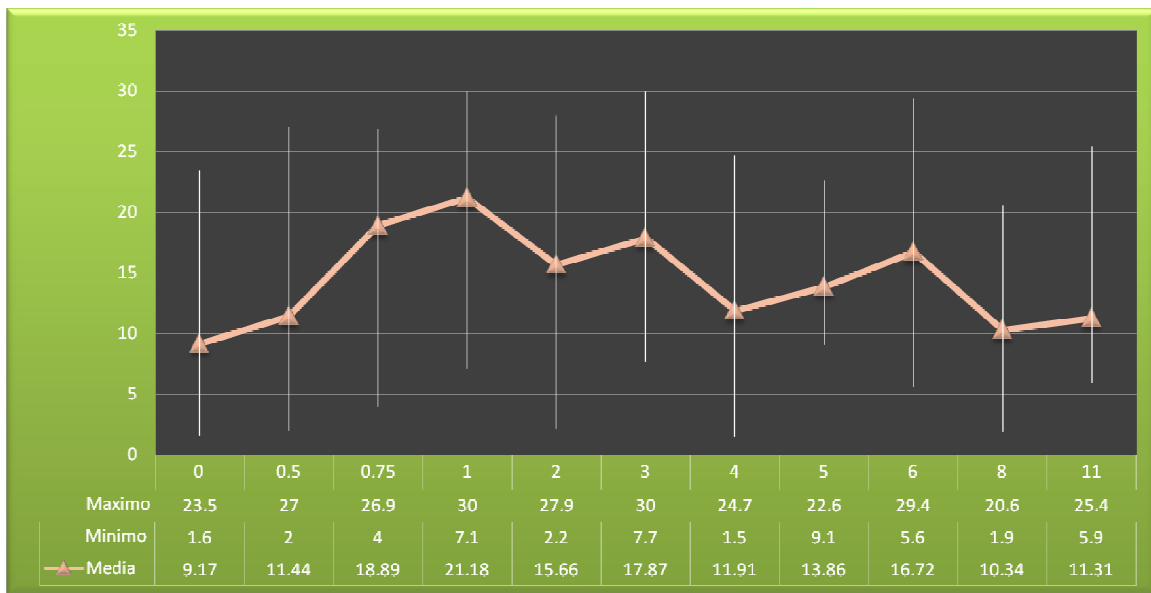


### CONCENTRACION BASALES DE TACROLIMUS



Grafica 2. \* Mostramos como en la toma basal el 81% de los pacientes están en un rango de 5-15 ng/ml

En la gráfica 3, se muestra la representación visual del área bajo la curva de  $0-11$  hrs de Tacrolimus; en ella se observan: a) gran variación interindividual, b) el promedio de los niveles basales de Tacrolimus fue de 9.17 ng/ml con un intervalo de 1.6 a 23.5 ng/ml, c) el promedio de  $C_4$  fue de 11.9 ng/ml con intervalos de 1.5 a 24.7 ng/ml, d)  $C_{11}$  con un promedio de 11.3 ng/ml e intervalo de 5.9 a 25.4 ng/ml y e) la determinación de la concentración sanguínea máxima fue de 21.18 ng/ml en un tiempo máximo de una hora.



Grafica 3. Representación gráfica de Área Debajo de la Curva. El eje de las x corresponde a las hrs. del Área Debajo de la Curva  $_{0-11}$ . El eje de las y a la concentración sanguínea de TAC (ng/ml). La Concentración máxima se observó en la primer hora y tuvimos una gran similitud entre las concentraciones a las horas 0, 4 y 11.

Los parámetros poblacionales a determinar fueron los siguientes: aclaramiento, Volumen de Distribución y Constante de absorción de Tacrolimus. En cuanto a los parámetros farmacocinéticos poblacionales se obtuvo una depuración de  $3.9 \pm 2.04$  l/h con desviación estándar de  $2.1 \pm 5.9$  l/h, variabilidad interindividual para aclaramiento fue de 0.9%. El volumen de distribución fue de 175 lts con un error estandar de  $\pm 32.3$  lts y una variabilidad interindividual de 4.6 % para ambos parámetros. El Valor de la Función Objetivo (OFV) fue de 962.187 (Tabla 5).

Parámetros farmacocinéticos poblacionales de tacrolimus		
Parámetros	Parámetros estimados ± Error estándar	Variabilidad interindividual
CL/F (L/h)	3.90 ± 2.04	0.94 %
Vd/F (L)	175 ± 32.3	4.6 %
Variabilidad residual (intraindividual) 53.4 %.		
Valor de la Función objetivo: 962.187		

Tabla 5. Parametros farmacocineticos de TAC; CL/F: Aclaramiento, Vd/F: Vol. de distribucion

## **Segunda etapa: Selección de las variable predictoras**

Se realizó la selección preliminar de las variable que pudieran afectar a los parámetros farmacocinéticos. Esta selección se realizó utilizando el programa Xpose (Jonsson y Karlsson, 1999). Posterior a esto se llevó acabo el análisis mediante el Modelo Aditivo Generalizado por etapas mismo que utiliza los parámetros individuales obtenidos a partir del modelo básico. Tras una primera pre-selección, se exploraron diferentes modelos incluyendo combinaciones de una, dos o más variable, seleccionando las más importantes, así como el tipo de relación existente entre cada parámetro y la variable (lineal vs no-lineal), con base en el criterio de información de Akaike. Las variables evaluadas de forma simultánea sobre los parámetros farmacocinéticos poblacionales estimados de aclaramiento, volumen de distribución y constante de absorcion, fueron: demográficas, bioquímicas y función renal. Con el modelo aditivo se determinó que la Hb y la albúmina fueron las variables que influyeron sobre los parámetros farmacocinéticos. El análisis con el Modelo Aditivo Generalizado para Aclaramiento, mostró una tendencia con las variable químicas de Hb y albúmina; sin embargo con el análisis en NONMEM no mostraron significancia estadística ya que los Valores de Función Objetivo aumentaron a 999.875 y 1021.201 respectivamente. Al momento de correr el Modelo Aditivo Generalizado con Volumen de Distribución, la Hb y albúmina, mostraron tendencia a modificarlo, mientras que en el análisis con NONMEM solo la albúmina mostró ser estadísticamente significativa, teniendo un delta en el Valor de la Función Objetivo de 4.296. En la construcción del modelo combinando (albúmina/Hb) para Volumen

de Distribución no se demostró una superioridad sobre la albúmina sola, ya que esta tuvo un Valor de Función Objetivo de 957.891. Es importante mencionar que el resto de las variables mostradas en la Tabla 4 no tuvieron significancia estadística ni tampoco tendencia en el Modelo Aditivo Generalizado (Tabla 6).

<b>GAM</b>	<b>F<sub>OBJ</sub></b>
Cl ~ 1	<b>962.187</b>
Cl ~ Hb	999.875
Cl ~ Alb	1021.201

<b>GAM</b>	<b>F<sub>OBJ</sub></b>
Vd ~ 1	<b>962.187</b>
Vd ~ Hb	962.183
Vd ~ Alb	957.886
Vd ~ Alb+Hb	957.891

Tabla 6. Modelos proporcionados por Xpose 2 y probados en NONMEM para explorar la disminución de la función objetivo (OF). Arriba OF para Hb y Alb con CL:F y abajo OF para Hb + Alb y Hb+Alb con Vd:F.



### **Tercera etapa: Modelo poblacional final**

Con el programa de NONMEM se determinó la significancia estadística de los resultados obtenidos en la etapa anterior. Para la evaluación de dicha significancia estadística, se comparó la diferencia en el valor mínimo del Valor de la Función Objetivo entre los modelos determinados por las variable aparentemente relacionadas con los parámetros farmacocinéticos. Tabla 7

Modelo de CI/F Completo–Covariable	FOBJ	$\Delta$ FOBJ
Modelo básico CI= 3.90 L/h Vd= 175 L Ka= 4.5 h <sup>-1</sup> FIX	<b>962.187</b>	
Modelo Final		
1. Vd= Vd poblacional + factor Alb(Alb)	957.886	4.301
2. Vd= Vd poblacional + factor Alb(Alb) + Factor Hb(Hb)	957.891	4.296

**Tabla 7. Una disminución de 3.84 unidades en el Valor de la Función Objetivo (FOBJ), indica una significancia estadística de  $p < 0.05$**

## DISCUSION

Nuestro grupo de pacientes, comparado con aquellos grupos de estudios similares en otros países tuvo principalmente dos diferencias: en primer lugar, la edad en nuestra población es la más baja reportada en adultos y segundo que la etiología más frecuente de ERCT fue desconocida, siendo la Nefropatía Diabética la más común en otras series. Nuestros resultados confirman aquellos obtenidos en otros estudios respecto a la distribución del Tacrolimus y el Área Bajo la Curva, sucediendo en nuestro caso la concentración máxima en la primer hora; de acuerdo con la literatura esta ocurre en un lapso de tiempo que va de los primeros 45 minutos hasta las dos horas.

En cuanto a los aspectos farmacocinéticos, parece ser que la población mexicana tiene un metabolismo más lento del Tacrolimus comparado con otras razas como la caucásica ó afroamericana. En el estudio de Hamin Zahir *et al*, fueron establecidos parámetros farmacocinéticos en una población caucásica con trasplante de hígado originaria de Australia, en la que el aclaramiento fue de 21.3 l/hr, esto es 5.3 veces más alta que la obtenida en nuestros paciente. Es importante destacar que esta población tenía cierto deterioro de la función hepática manifestado por elevación de ALT a 149, AST 51 y GGT de 298 UI/L (determinaciones promedio); aunque es controversial que tanto afecta la disfunción hepática a la CYP3A4.<sup>52</sup> En este mismo estudio, se reportó un volumen de distribución de 316 L con intervalos de 113 – 495 L mismo que contrasta con lo encontrado en nuestra población que fue de 175 L con intervalo de 142-204 L, lo que hace sentido con la variabilidad interindividual tan baja obtenida en este estudio de 0.9 para aclaramiento y de 4.7 % para Volumen de Distribución. En

cuanto a los factores que modifican el aclaramiento se encontró que aquellos pacientes con hematocrito menor a 35% tenían un aumento en el aclaramiento de Tacrolimus de 46%.<sup>45</sup>

Esta aparente diferencia en nuestra población a tener un metabolismo más lento del CYP3A4 se ha evidenciado mediante estudios utilizando otros medicamentos como Sildenafil y Nifedipino que tienen la misma vía metabólica que el Tacrolimus y que nos ha permitido suponer un comportamiento parecido en pacientes con trasplante renal.<sup>48,49</sup>

En un trabajo similar sobre Farmacocinética Poblacional de Staats *et al*; realizado en una población australiana de 68 pacientes con trasplante hepático, mostró un aclaramiento de 26.5 lts/hr con un intervalo de 7-51.3 lts/hr; en el análisis subpoblacional se demostró que la depuración o metabolismo del tacrolimus fue más alta en aquellos pacientes con función hepática normal. Dicha población tenía un Volumen de Distribución de 399 L con un intervalo de 27-963 L; nuevamente comparado dichos resultados al presente estudio, nos damos cuenta que nuestra población está por debajo en valores de depuración y volumen de distribución.

Antignac *et al* publicó un trabajo en el cual estudiaron a 83 pacientes con trasplante renal; se demostró que el aclaramiento mínimo fue de 13.2 L y la máxima de 40.5 L; siendo nuevamente más alta que en nuestra población; una característica que encontraron en este estudio es que el aclaramiento aumentaba 50% después de 3.81  $\pm$  0.53 días. Otro dato que también influyó fue la dosis de esteroide, ya que por  $>$  de 25 mg/día el aclaramiento aumentaba 1.6 veces.<sup>46</sup>

Asimismo el modelo Modelo Aditivo Generalizado mostró que Hb y albúmina tienen una tendencia de modificar tanto el aclaramiento como el Volumen de

Distribución. El programa NONMEM mostró una disminución del Valor de la Función Objetivo de más de 3.84 unidades ( $p < 0.05$ ). Lo anterior refleja resultados similares con otros trabajos publicados por Zahir y cols; en el que la población estudiada no mostró significancia para variables demográficas sin embargo sí lo hicieron las siguientes variables con una disminución en el Valor de la Función Objetivo: hematocrito -186, albúmina -71, colesterol total -15, diltiazem -80, fluconazol -46 y días postrasplante -23 puntos, todas ellas en el estudio de modelos elaborados para aclaramiento. Por lo anterior es de entender que en dicha población estudiada, las diferentes variables estadísticamente significativas tendrán que ser tomadas en cuenta para la posología del Tacrolimus; es importante mencionar que este estudio fue en 67 pacientes con trasplante hepático y en nuestro estudio fue en pacientes con trasplante renal. Tal vez la característica más común entre ambos estudios es que Hb y albúmina fueron las variables que mostraron significancia estadística.

Nuestro trabajo nos permitió también corroborar que en nuestra población las variables demográficas como género, edad, peso, Índice de Masa Corporal y talla no modifican la curva farmacocinética, lo cual ha sido consistente con otros estudios<sup>46,47</sup>.

## **CONCLUSIONES**

La elaboración de un modelo farmacocinético es muy importante en la atención médica, sobre todo en aquellos fármacos que por su naturaleza son difícilmente predecibles desde el punto de vista farmacocinético; tal es el caso del Tacrolimus. El comportamiento de dicha droga no está influenciado por variables demográficas, ni de función renal, solamente albúmina y Hb demostraron tener efecto sobre la farmacocinética.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Kidney Foundation: K/DOQI kidney disease outcome quality initiative. *American Journal of Kidney Disease*, 2002: p. 39:suppl 1):S1-S266.
2. Levey, A. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.*, 2005: 67(6), pp.2089-100.
3. Coresh, J. et al.,. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*, 2001: 161, pp. 1207 - 1216.
4. Fundación Mexicana del Riñón en:  
<http://www.fundrenal.org.mx/home.html>
5. Merion, R.M., et al., Cyclosporine: five years' experience in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med*, 1984: 310, pp. 148-54.
6. Ortho Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *N Engl J Med* 1985; 313:337-42.
7. Pollock-Barziv, S.M., et al. Randomized clinical trial of Tacrolimusrolimus vs cyclosporine-based immunosuppression in pediatric heart transplantation: preliminary results at 15-month followup. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 190-4.
8. Peura, JL, Zile MR, Feldman DS, VanBakel AB, McClure C, Uber W, et al. Effects of conversion from cyclosporine to Tacrolimusrolimus on left ventricular structure in cardiac allograft recipients.

9. Op den Buijsch RA, van de Plas A, Stolk LM, Christiaans MH, van Hooff JP, Undre NA, van Dieijen-Visser MP, Bekers O. Evaluation of limited sampling strategies for Tacrolimusrolimus. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Nov; 63(11):1039-44.
10. Burk O, Wojnowski L. Cytochrome p450 and their regulation. Naunyn Schmiedebergs. *Arch Pharmacol*. 2004;369(1):105-124.
11. Chen Mei-Ling. Clin Pharmacokinet: Ethnic or racial difference revisited. Impact or dosage regimen and dosage form on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45(10): 957-964.
12. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Jan; 38(1):41-57. Review.
13. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of Tacrolimusrolimus. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29 (6): 404-30
14. Ramirez E, Guerra P, Laosa O, Duque B, Tabares B, Lei SH, Carcas AJ, Frias J. The importance of sample size, log-mean ratios, and intrasubject variability in the acceptance criteria of 108 bioequivalence studies. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Aug; 64(8):783-93. Epub 2008 May 21.
15. Wallemacq PE, Furlan V, Moller A, et al. Pharmacokinetics of Tacrolimusrolimus (FK506) in paediatric liver transplant recipients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998; 23 (3): 367-70
16. Nagase K, Iwasaki K, Nozaki K, et al. Distribution and protein binding of FK506, a potent immunosuppressive macrolide lactone, in human blood and its uptake by erythrocytes. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46 (2): 113-7



17. Piekoszewski W, Chow FS, Jusko WJ. Disposition of Tacrolimusrolimus (FK506) in rabbits: role of red blood cell binding in hepatic clearance. *Drug Metab Dispos* 1993; 21 (4): 690-8.
18. Wasaki K, Shiraga T, Matsuda H, et al. Further metabolism of FK506 (Tacrolimusrolimus): identification and biological activities of the metabolites oxidized at multiple sites of FK506. *Drug Metab Dispos* 1995; 23 (1): 28-34  
Tacrolimusrolimus in pediatric renal transplant recipients. *Transplant*.
19. Alak AM, Moy S. Biological activity of Tacrolimusrolimus (FK506) and its metabolites from whole blood of kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1997; 29 (5): 2487-90  
Tacrolimusrolimus in paediatric renal transplant recipients. *Transplant*
20. Gonschior AK, Christians U, Winkler M, et al. Tacrolimusrolimus (FK506) metabolite patterns in blood from liver and kidney transplant patients. *Clin Chem* 1996; 42 (9): 1426-32
21. Moller A, Iwasaki K, Kawamura A, et al. The disposition of <sup>14</sup>C-labeled Tacrolimusrolimus after intravenous and oral administration in healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* 1999; 27(6): 633-6.
22. Jeong H, Chiou WL. Role of P-glycoprotein in the hepatic metabolism of Tacrolimusrolimus. *Xenobiotica*. 2006 Jan; 36(1):1-13.
23. Macphee IA, Fredericks S, Tai T, Syrris P, Carter ND, Johnston A, Goldberg L, Holt DW. Tacrolimusrolimus pharmacogenetics: polymorphisms associated with expression of cytochrome p4503A5 and P-glycoprotein correlate with dose requirement. *Transplantation*. 2002 Dec 15; 74(11):1486-9.

24. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimusrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs*. 2000; 59: 323–89.
25. European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing Tacrolimusrolimus (FK506) and cyclosporine in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 1994; 344: 423-8.
26. The US Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of Tacrolimusrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331: 1110-5
27. Khalaf H, Al-Asseri A, Bhuiyan J, Nafea O, Al-Sebayel M. Tacrolimusrolimus (FK 506) given three times daily after liver transplantation for minimizing nephrotoxicity and neurotoxicity. *Transplant Proc*. 2003; 35: 2787-8.
28. Henry ML. Cyclosporine and Tacrolimusrolimus (FK506): a comparison of efficacy and safety profiles. *Clin Transplant* 1999; 13 (3):209-20.
29. Mollison KW, Fey TA, Krause RA, Andrews JM, Bretheim PT, Cusick PK, et al. Nephrotoxicity studies of the immunosuppressant Tacrolimusrolimus (FK506) and ascomycin in rat models. *Toxicology*. 1998; 125: 169-81.
30. Van Gelder T. Drug interactions with Tacrolimusrolimus. *Drug Saf* 2002; 25 (10): 707-12
31. Hu RH, Lee PH, Tsai MK. Clinical influencing factors for daily dose, trough level, and relative clearance of Tacrolimusrolimus in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2000; 32: 1689-92.

32. Pou L, Brunet M, Andres I, et al. Influence of posttransplant time on dose and concentration of Tacrolimusrolimus in liver transplant patients. *Transpl Int* 1998; 11 Suppl. 1: S270-1
33. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of Tacrolimusrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43: 623-53.
34. Jorgensen KA, Povlsen JV, Madsen S, Madsen M, Hansen HE, Pedersen AR, et al. Two-hour blood Tacrolimusrolimus levels are not superior to trough levels as estimates of the area under the curve in Tacrolimusrolimus-treated renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2002; 34: 1721-2.
35. Jorgensen K, Povlsen J, Madsen S, Madsen M, Hansen H, Pedersen A, et al. C<sub>2</sub> (2-h) levels are not superior to trough levels as estimates of the area under the curve in Tacrolimusrolimus-treated renal-transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 1487-90.
36. Wallemacq PE, Firdaous I, Hassoun A. Improvement and assessment of enzyme-linked immunosorbent assay to detect low FK506 concentrations in plasma or whole blood within 6 hours. *Clin Chem* 1993; 39:1045–9.
37. D'ambrosio R, Jusko WJ, Stabler T, Kobayashi M. Improved procedures for enzyme immunoassay for Tacrolimusrolimus (FK506) in whole blood [Letter]. *Clin Chem* 1994;40: 159–60.
38. Cogill JL, Taylor PJ, Westley IS, Morris RG, Lynch SV, Johnson AG. Evaluation of the Tacrolimusrolimus II microparticle enzyme immunoassay (MEIA II) in liver and renal transplant recipients. *Clin Chem.* 1998 Sep; 44(9):1942-6.

39. Lamba, J.K., Lin, Y.S, Schuetz, E.G. & Thummel, K.E. (2002) Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism *Adv Drug Deliv Rev* 54,1271-1294
40. Wang J. CYP3A polymorphisms and immunosuppressive drugs in solid-organ transplantation *Expert Rev Mol Diagn.* 2009 May; 9(4):383-90.
41. Detection of CYP3A4\*1B and CYP3A4\*2 polymorphisms by RFLP. Distribution frequencies in a Mexican population. Reyes-Hernández OD, Arteaga-Illán G, Elizondo G. *Clin Genet.* 2004 Aug; 66(2):166-8. No abstract available.
42. Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. Ette EI, Williams PJ. *Ann Pharmacother.* 2004 Oct; 38(10):1702-6. *Epub* 2004 Aug 24. Review
43. Population pharmacokinetics II: estimation methods. Ette EI, Williams PJ. *Ann Pharmacother.* 2004 Nov; 38(11):1907-15. *Epub* 2004 Sep 14. Review.
44. Population pharmacokinetics III: design, analysis, and application of population pharmacokinetic Studies. Ette EI, Williams PJ, Lane JR. *Ann Pharmacother.* 2004 Dec; 38(12):2136-44. *Epub* 2004 Oct 26. Review
45. Population pharmacokinetic estimation of Tacrolimusrolimus apparent clearance in adult liver transplant recipients. Zahir H, McLachlan AJ, Nelson A, McCaughan G, Gleeson M, Akhlaghi F. *Ther Drug Monit.* 2005 Aug; 27(4):422-30.
46. Population pharmacokinetics and bioavailability of Tacrolimusrolimus in kidney transplant patients. Marie Antignac, Benoit Barrou Farinotti, Philippe Lechat, Sail Urien; *Br J Clin Pharmacol:* 64, 6, 750-757.
47. Toward better outcomes with Tacrolimusrolimus therapy: population pharmacokinetics and individualized dosage prediction in adult liver

transplantation. Staats CE, Willis C, Taylor PJ, Lynch SV, Tett SE. *Liver Transpl.* 2003 Feb; 9(2):130-7.

48. Castañeda-Hernández G, Hoyo-Vadillo C, Palma-Aguirre JA, Flores-Murrieta FJ. Pharmacokinetics of oral nifedipine in different populations. *J Clin Pharmacol.* 1993 Feb; 33(2):140-5.

49. Flores-Murrieta FJ, Castañeda-Hernández G, Granados-Soto V, Herrera JE. Increased bioavailability of sildenafil in Mexican men. *JAMA* 2000 Apr 12; 283(14):1825-6.

50. E. Mancilla Urrea. Trasplantomecum Renal. Publicaciones Permanyer 2008. ISBN978-84-96762-86-2. Capítulo 4, pág:26

51. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006 Aug 15;145(4):247-54.

52. Moss D. Liver function tests. *Med Int* 1994;22:425-431.