



ORIGINALES

## Farmacovigilancia de inhibidores de calcineurina en trasplante renal y hepático pediátrico

N. Riva<sup>1</sup>, P. Cáceres Guido<sup>1, 2</sup>, M. Rousseau<sup>2</sup>, M. Dip<sup>4</sup>, M. Monteverde<sup>3</sup>, O. Inventarza<sup>4</sup>, G. Mato<sup>2</sup> y P. Schaiquevich<sup>1, 5\*</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Farmacocinética Clínica. <sup>2</sup> Área de Farmacia. <sup>3</sup> Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología.

<sup>4</sup> Servicio de Trasplante Hepático, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. <sup>5</sup> Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

### Resumen

**Objetivo:** Desarrollar un programa de farmacovigilancia de pacientes pediátricos trasplantados hepáticos y renales centrado en inmunosupresores calcineurínicos del Hospital de Pediatría JP Garrahan de Argentina.

**Métodos:** Se evaluaron las reacciones adversas a medicamentos (RAM) de los pacientes pediátricos trasplantados renales y hepáticos de nuestro hospital tratados con inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) por revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes trasplantados en 2010-2011, y análisis prospectivo por farmacovigilancia activa de trasplantados fuera de dicho período, cuyas complicaciones se hayan presentado en los ateneos semanales del Servicio de Trasplante desde marzo de 2011. Las RAM se notificaron a la autoridad sanitaria nacional.

**Resultados:** Se analizaron un total de 59 pacientes, 28 trasplantados renales y 31 hepáticos. Se notificaron, en ambos trasplantes, 60 RAM a ciclosporina destacándose (número de casos) hipertensión arterial (19) y nefrotoxicidad (6). Asimismo, se registraron 46 RAM a tacrolimus, incluyendo hipomagnesemia (25), hipertensión (7) y nefrotoxicidad (5). El 95% y 96% de los eventos adversos a ciclosporina y a tacrolimus, respectivamente, han sido agrupados como probables o definitivos. El 70% y 98% de los eventos adversos a ciclosporina y a tacrolimus respectivamente, han sido de severidad moderada o grave.

**Conclusiones:** Este es el primer proyecto en América Latina que propone y desarrolla el estudio cuali-cuantitativo intensivo de RAM a inhibidores de calcineurina en trasplante pediátrico renal y hepático. Es necesario estimular la notificación espontánea así como continuar el seguimiento de RAM a mediano y largo plazo para mejorar la calidad de vida del paciente trasplantado.

### Pharmacovigilance of calcineurin inhibitors in pediatric kidney and liver transplantation

#### Abstract

**Aim:** To develop a pharmacovigilance program of calcineurin inhibitors used in pediatric renal and liver transplant patients at Hospital de Pediatría JP Garrahan, Argentina.

**Methods:** Adverse drug reactions (ADRs) of pediatric patients with kidney and liver transplantation treated with calcineurin inhibitors (cyclosporine and tacrolimus) were evaluated by retrospective review of medical records of patients transplanted between 2010 and 2011. In addition, we carried out active pharmacovigilance since March, 2011. ADRs were reported to the National Health Authority.

**Results:** A total of 59 patients, 28 kidney transplant and 31 liver transplant patients were analyzed. In both transplants, 60 ADRs to cyclosporine were reported including (number of cases), hypertension (19) and nephrotoxicity (6). In addition, 46 ADRs to tacrolimus were registered as hypomagnesemia (25), hypertension (7) and nephrotoxicity (5). A total of 95% and 96% of the adverse events to cyclosporine and tacrolimus, respectively, were defined as probable or definitive. Lastly, 70% and 98% of the events to cyclosporine and tacrolimus respectively, have been moderately severe or severe.

**Conclusions:** This is the first study in Latin America that developed an intensive qualitative and quantitative analysis of the ADRs to calcineurin inhibitors in pediatric kidney and liver transplant patients. Spontaneous reporting should be motivated as well as monitoring ADRs should continue in the medium and long term for improving patient's quality of life.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nataliarivahg@gmail.com (Natalia Riva).

**PALABRAS CLAVE**

Inmunosupresores; Farmacovigilancia; Pediatría; Trasplante

Farm Hosp. 2013;37(6):441-449

**Introducción**

En el trasplante renal y hepático pediátrico, se han incorporado distintos cambios quirúrgicos y de manejo farmacoterapéutico del paciente lo cual se refleja en un incremento de la tasa de supervivencia del paciente, reducción significativa en la tasa de rechazo y mejora en la supervivencia del injerto<sup>1</sup>. A pesar del desarrollo alcanzado, es necesario mejorar la calidad de vida del paciente a largo plazo. Si bien el tratamiento farmacológico inmunosupresor se orienta a evitar el rechazo agudo y crónico, es fundamental el control de los eventos adversos para favorecer la aceptación por el paciente pediátrico y el adolescente y en definitiva, la supervivencia global.

Históricamente, el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento en el trasplante renal y hepático se basa en la administración de inhibidores calcineurínicos (ICN) como la ciclosporina y el tacrolimus, concomitantes a esteroides o antimetabolitos. En base a la relación existente entre la exposición sistémica y los eventos adversos de los ICN, la estrecha ventana terapéutica y la alta variabilidad en la farmacocinética de éstos fármacos, se realiza el monitoreo terapéutico en la rutina post-trasplante<sup>2-5</sup>. Según el estado clínico del paciente se realiza el ajuste posológico para que el parámetro farmacocinético de exposición sistémica a la droga esté dentro del margen terapéutico del inmunosupresor, aumentando la probabilidad de lograr la eficacia inmunosupresora y minimizando el riesgo de aparición de reacciones adversas<sup>6,7</sup>.

A pesar del control estricto del paciente, ocurren eventos de rechazo y reacciones adversas a los inmunosupresores. Las reacciones adversas más graves y de mayor prevalencia por el uso de ICN incluyen nefrotoxicidad, enfermedad linfoproliferativa post trasplante (ELP), encefalopatía y convulsiones, intercurrentia de enfermedades infecciosas, hipertensión y diabetes post-trasplante<sup>8-10</sup>. Estas complicaciones que surgen del tratamiento inmunosupresor causan una importante morbi-mortalidad del paciente. Por ello, el análisis de riesgos del tratamiento con ICN puede ser utilizado para mejorar e individualizar el tratamiento del paciente.

Una población particularmente vulnerable es la pediátrica. El niño experimenta cambios fisiológicos continuos durante su infancia, con evolución madurativa de sus sistemas de depuración de fármacos, afectando la farmacocinética y farmacodinamia (eficacia y seguridad) de los medicamentos administrados. Por ello, es de fundamental importancia estudiar y registrar la causa e incidencia de las reacciones adversas en la población pediátrica<sup>11-17</sup>. Sin embargo, en nuestro país y en Latinoamérica en

**KEYWORDS**

Immunosuppressants; Pharmacovigilance; Pediatric transplant

Farm Hosp. 2013;37(6):441-449

general, son muy limitados los reportes de seguridad en pediatría<sup>1</sup>.

Un factor adicional que puede contribuir a la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica de los ICN es la presencia en el mercado de medicamentos innovadores y genéricos de ICN. Los excipientes contenidos en las distintas formas farmacéuticas pueden dar origen a RAM en pediatría, semejantes, o no, a las observadas en pacientes adultos<sup>18</sup>.

Por todo lo comentado, el objetivo del presente trabajo fue evaluar los resultados de un sistema de farmacovigilancia intensiva de ICN en pacientes trasplantados renales y hepáticos del Hospital de Pediatría JP Garrahan, por ser el centro de referencia nacional en Argentina luego de dos años de seguimiento.

**Métodos****Población en estudio**

Este trabajo se basa en información que surge de la práctica clínica. Se ha garantizando la privacidad y confidencialidad de los datos e individuos y ha sido aprobado por el Comité de Ética Institucional del Hospital de Pediatría J Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Del total de pacientes trasplantados renales o hepáticos en nuestro Hospital entre los años 2010 y 2011 (n = 122) se seleccionaron al azar 59 pacientes acorde a la disponibilidad de las mismas en el archivo de historias clínicas impresas en el archivo del Hospital, para evaluación retrospectiva de los eventos adversos. Asimismo, se incluyeron aquellos pacientes que se trasplantaron fuera del periodo 2010-2011, y que por presentar complicaciones, fueron presentados en los ateneos que realiza semanalmente el servicio de Trasplante hepático y renal para tratar las complicaciones que presenta cualquier paciente, ya sea ingresado o ambulatorio.

Se evaluaron las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) entendiéndose como la respuesta nociva y no intencionada que ocurre a dosis normales utilizadas en humanos para la profilaxis, diagnóstico o fármaco-terapia de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica (WHO, 1972)<sup>19</sup>.

El seguimiento de los pacientes se realizó por un mínimo de dos años, excepto en siete casos en los que por diferentes motivos se interrumpió el tratamiento con el inmunosupresor incluyendo: mayoría de edad y derivación a otro centro de salud, cambio de inmunosupresor por eventos adverso o rechazo, mudanza del paciente a otro distrito.

## Inmunosupresión

En todos los pacientes con trasplante renal, el esquema farmacoterapéutico de inmunosupresión consistió en tacrolimus a dosis iniciales de 0,2 mg/kg/día o ciclosporina 10 mg/kg/día (dosis de mantenimiento: 8 mg/kg/día). La medicación inmunosupresora concomitante a ciclosporina fue meprednisona o meprednisona concomitante a micofenolato sódico o mofetilo. En el caso de tacrolimus, se utilizaron esquemas simples, dobles y triples al igual que con ciclosporina. Las dosis de ICN post trasplante se ajustaron en función del margen terapéutico consensuado por el servicio, y según las cargas virales de Epstein Barr Virus (EBV). En el trasplante hepático, el tratamiento con tacrolimus (0,1 mg/kg/día) se asoció a esquemas simples, dobles o triples, y el tratamiento con ciclosporina (7 mg/kg/día) según lo descrito para trasplante renal. Posteriormente, las dosis se ajustaron según concentraciones sanguíneas, función hepática y renal y carga viral de EBV.

## Estudio y registro de reacciones adversas a medicamentos

Se recolectaron los siguientes datos:

- Registros generales del paciente: número de historia clínica, datos demográficos y antropométricos, diagnóstico, fecha y tipo de trasplante, esquema farmacológico previo y post-trasplante, factores de morbilidad (e.j. anemia, desnutrición), concentración sanguínea de rutina del ICN previo y posterior al evento sospechado.
- Relacionados a RAM: ICN que recibió el paciente y esquema farmacoterapéutico, marca comercial, registros de laboratorio, estudios realizados al paciente que contribuyan a definir la relación causal.

Si bien el patrón de reacciones adversas a ciclosporina y tacrolimus reportado en pacientes adultos con trasplante de órgano sólido es muy amplio, para el presente estudio se registraron las reacciones adversas más frecuentes acorde a previos reportes en pacientes adultos<sup>8</sup> y pediátricos<sup>17</sup>, aunque la información sea muy limitada en este grupo. De éstas reacciones adversas, se presentan las halladas: hipertensión, hipomagnesemia, hipertrofia gingival, hirsutismo, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y enfermedad linfoproliferativa post trasplante (ELP).

Para las RAM detectadas, se estableció la relación causal entre las mismas y el ICN por medio de la aplicación del Algoritmo de Naranjo catalogándolas en definitivas, probables, posibles o dudosas<sup>20-22</sup>. Asimismo, se clasificaron en evitables y no evitables; según su intensidad en leves, moderadas, graves y letales<sup>20</sup>. Una vez confirmada la reacción adversa del ICN, se elaboró la «Ficha Amari-lla» de notificación del evento a la autoridad sanitaria

nacional, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)<sup>20</sup>.

## Definición operativa de variables

Se consensuaron las variables operativas con el equipo médico, a los fines de asegurar clínicamente la validez de los registros. En el caso de hipertensión y de hipomagnesemia, se consideró si existió concomitante al registro del parámetro clínico (tensión arterial) o bioquímico (concentración de magnesio en sangre) una conducta médica tal como es la administración de un fármaco destinado a corregir la condición (antihipertensivos, suplemento de magnesio). Así, se asignó hipertensión, dada la existencia de 3 registros (presión arterial sistólica y/o diastólica igual o mayor al percentilo 95 para edad, género y talla) seguidos de medicación antihipertensiva, luego de 10 días post-trasplante (trasplante renal) en pacientes sin historia de hipertensión previa. La hipertrofia gingival e hirsutismo, se registró según evolución clínica.

Para la nefrotoxicidad, se basó en el aumento de creatinina de al menos 30% respecto del valor basal para cada paciente o proteinuria significativa o masiva sin informe posterior de rechazo en punción de biopsia renal (trasplante renal) o informe específico de anatomía patología asignando el hallazgo a la toxicidad por ICN. Finalmente, la hepatotoxicidad se determinó en un solo caso, como colestasis secundaria a tacrolimus (elevación de bilirrubina, FAL y Gamma GT) descartándose causas biliares, vasculares, infecciosas, inflamatorias, inmunológicas, una vez estabilizado el hepatograma post-trasplante.

## Estudio de RAM en pacientes con intercambio de marcas comerciales

Un grupo de pacientes trasplantados renales con función de injerto estable y en terapia de mantenimiento con ciclosporina de marca innovadora, fueron intercambiados a la marca genérica según provisión por su entidad de seguridad social. Se analizaron las historias clínicas previo al intercambio para el registro de RAM y su evolución posterior al intercambio a la marca genérica comercializada actualmente en Argentina. Para éste grupo de pacientes se registraron los eventos adversos, teniendo en cuenta las mismas variables y metodología de análisis descriptas previamente.

## Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables continuas, utilizando medidas de tendencia central (mediana) y de dispersión (rangos). La incidencia de un evento adverso se calculó como la relación entre el número de casos de una reacción adversa y el número de pacientes expuestos a ese tratamiento para cada tras-

**Tabla 1.** Población en estudio: pacientes pediátricos trasplantados renales y hepáticos

		Trasplante renal	Trasplante hepático
Tratamiento inmunosupresor	Ciclosporina	n = 25	n = 7
		48% mujeres 52% varones Edad*: 10,5 (3,5-17,9)	71,4% mujeres, 28,6% varones, Edad*: 0,9(0,6-8,5)
	Tacrolimus	n = 3	n = 26
		66,6% mujeres 33,3% varones Edad*: 14,8 (14,6-16,2)	57,7% mujeres 42,3% varones Edad*: 3,7 (0,6-17,6)

n = número de pacientes trasplantados en tratamiento con el ICN correspondiente.  
\*La edad se expresa en años, mediana (rango).

plante. La incidencia de las RAM se evaluó en función del tiempo post-trasplante, asumiendo la relación dosis-dependiente de las mismas. Así, el primer año se dividió en trimestres, ya que la dosis del ICN se ajusta en el tiempo, acompañando la estabilización injerto-receptor.

La comparación estadística entre tasas de incidencia de RAM en distintos subgrupos de pacientes (agrupados por ejemplo, por edad) se utilizó el test de Comparación de Proporciones (Primer of Biostatistics v4.02), siendo estadísticamente significativa a un  $p < 0,05$ .

## Resultados

En el presente estudio se analizaron 59 historias clínicas, 28 de pacientes pediátricos con trasplante renal y 31 con trasplante hepático. Las características de los pacientes incluidos en el estudio se presentan en la tabla 1.

Las RAM registradas para ciclosporina y tacrolimus en ambos tipos de trasplante, 60 y 46 respectivamente, se presentan en la tabla 2. En la asignación de causalidad, el 95% y 96% de los eventos adversos a ciclosporina y a tacrolimus, respectivamente, han sido agrupados como probables o definitivos.

Por otro lado, de acuerdo a la severidad de las RAM registradas el 70% y 98% de los eventos adversos a ciclosporina y a tacrolimus respectivamente, han sido de severidad moderada o grave (Tablas 3 y 4). El 19% (6/32) de los pacientes en tratamiento con ciclosporina y el 17% (5/29) de los pacientes en tratamiento con tacrolimus, presentaron al menos una reacción adversa grave. Estas reacciones adversas graves a ambos INC incluyeron ELP y nefrotoxicidad.

En el análisis de distribución de aparición de RAM a ciclosporina según el tiempo post-trasplante se observa una distribución de la hipertensión predominantemente en el primer trimestre post trasplante renal y hepático. En la población analizada, el 64% de nuestros pacientes con ambos trasplantes e hipertensión desarrollada en el pri-

mer trimestre post-trasplante, presentaban menos de 9 años de edad lo cual prácticamente coincide con la edad de los pacientes incluidos en el presente estudio y tratados con ciclosporina en el primer trimestre post-trasplante (8,3 años). Por ello, la dificultad de afirmar una relación entre el desarrollo de hipertensión con ciclosporina y la edad.

En el caso del tacrolimus, el 10% (3/29) de los pacientes hipertensos durante el primer trimestre post trasplante tenían hasta 3 años de edad y el 24% (7/29) de los pacientes con hipomagnesemia en estas condiciones, eran mayores de 3 años. En este subgrupo tampoco se evidencia una diferencia estadísticamente significativa en la relación edad-hipertensión (Figura 1).

Por otro lado, analizamos la relación entre la aparición de hipertensión y el sexo de los pacientes. Observamos un número mayor de niñas que desarrollan hipertensión por tratamiento con tacrolimus en ambos trasplantes, respecto de los varones. Si bien no existe una diferencia estadísticamente significativa en la relación sexo-aparición de hipertensión, la tendencia parece evidente y debería confirmarse en un mayor número de casos ( $p < 0,1$ ).

De 59 pacientes trasplantados renales y hepáticos, se observaron 8 casos de ELP. En total, el 63 % de los eventos de ELP corresponden a pacientes trasplantados hepáticos en tratamiento con tacrolimus (5 de 8 casos). De los pacientes tratados con ciclosporina, todos los casos de ELP se presentaron luego de por lo menos un año de tratamiento con el inhibidor calcineurínico. Por otro lado, de analizar de manera conjunta la aparición de ELP bajo tratamiento con tacrolimus y ciclosporina, el 75 % (6/8) de los eventos ocurrieron a partir del segundo año post trasplante. Para destacar, el 63% (5/8) de las ELP totales se desarrolló en niñas. Finalmente, una misma proporción de los pacientes que presentan ELP, tienen menos de 5 años.

## Estudio de RAM en el intercambio de marcas comerciales de ciclosporina

Se analizó un total de 10 pacientes del subgrupo de trasplantados renales en tratamiento con ciclosporina que realizaron intercambio de marca comercial de ciclosporina innovadora a genérica (Tabla 5). Todos los pacientes fueron monitorizados por un mínimo de 2 años desde el trasplante y por lo menos un año del intercambio entre marcas comerciales. Es importante destacar que en algunos pocos casos, fue difícil aseverar qué marca comercial recibieron los pacientes, ya que la dispensación oscilaba entre la marca genérica y la innovadora sin que existieran registros de ello.

## Discusión

El presente es el primer estudio que describe tipo e incidencia de eventos adversos a ICN en la población trasplantada renal y hepática pediátrica en el principal

**Tabla 2.** Reacciones adversas a ciclosporina y tacrolimus observadas en pacientes pediátricos con trasplante renal y hepático según el tiempo transcurrido post-trasplante

	Tiempo de Tratamiento (meses)					
	0-3	3-6	6-9	9-12	12-24	>24*
<b>Ciclosporina en Trasplante Renal (n = 25)</b>						
Hipertensión	3 (12%)	5 (20%)	4 (16%)	–	–	2 (8%)
Hipomagnesemia	2 (8%)	–	1 (4%)	–	1 (4%)	–
Hipertrofia gingival	1 (4%)	2 (8%)	1 (4%)	–	4 (16%)	–
Hirsutismo	3 (12%)	1 (4%)	2 (8%)	–	1 (4%)	–
Nefrotoxicidad	4 (16%)	–	1 (4%)	–	–	–
ELP	–	–	–	–	1 (4%)	–

\*Todos los pacientes fueron seguidos por un mínimo de 2 años, y solo 2 pacientes, por más de 2 años.

	Tiempo de Tratamiento (meses)					
	0-3	3-6	6-9	9-12	12-24	>24*
<b>Ciclosporina en Trasplante Hepático (n = 7)</b>						
Hipertensión	5 (71,4%)	–	–	–	–	–
Hipomagnesemia	–	1 (14,3%)	–	–	–	6 (85,7%)
Hipertrofia gingival	1 (14,3%)	–	–	–	–	2 (28,6%)
Hirsutismo	1 (14,3%)	1 (14,3%)	–	–	1 (14,3%)	2 (28,6%)
Nefrotoxicidad	–	–	–	–	–	–
Hiper glucemia	–	–	–	–	–	–
ELP	–	–	–	–	1 (14,3%)	1 (14,3%)

\*Todos los pacientes fueron seguidos por un mínimo de 2 años y 5 de ellos por más de 2 años.

	Tiempo de Tratamiento (meses)					
	0-3	3-6	6-9	9-12	12-24	>24*
<b>Tacrolimus en Trasplante Renal (n = 3)</b>						
Hipertensión	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	–	–	–
Hipomagnesemia	–	–	–	–	–	–
Hipertrofia gingival	–	–	–	–	–	–
Hirsutismo	–	–	–	–	–	–
Nefrotoxicidad	–	1 (33,3%)	–	–	–	–
ELP	–	–	–	–	–	–

	Tiempo de Tratamiento (meses)					
	0-3	3-6	6-9	9-12	12-24	>24*
<b>Tacrolimus en Trasplante Hepático (n = 26)</b>						
Hipertensión	4 (15,4%)	–	–	–	–	–
Hipomagnesemia	21 (80,8%)	1 (3,8%)	–	1 (3,8%)	–	2 (7,6%)
Hipertrofia gingival	–	–	–	–	1 (3,8%)	–
Hirsutismo	–	–	–	–	–	–
Nefrotoxicidad	–	1 (3,8%)	–	1 (3,8%)	1 (3,8%)	1 (3,8%)
Hiper glucemia	1 (3,8%)	–	–	–	–	–
ELP	–	1 (3,8%)	1 (3,8%)	–	2 (7,6%)	1 (3,8%)
Hepatotoxicidad	–	1 (3,8%)	–	–	–	–
Temblores	–	–	–	–	1 (3,8%)	–

\*Todos los pacientes fueron seguidos por un mínimo de 2 años, y 3 pacientes por más de 2 años.

n = número de pacientes trasplantados en tratamiento con el ICN correspondiente.

Se presenta el número de reacciones adversas e incidencia de ciclosporina y tacrolimus en el trasplante renal y hepático, en función del tiempo post-trasplante. Entre paréntesis, se expresa la incidencia del evento adverso en porcentaje.

ELP: Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante.

**Tabla 3.** Asignación de causalidad por Algoritmo de Naranjo de las RAM a ciclosporina y tacrolimus en trasplante renal y hepático pediátrico

Fármaco	Asignación por causalidad			
	RAM	Definitivos	Probables	Posibles
<b>Ciclosporina</b>	60	5 (8,3%)	52 (86,7%)	3 (5%)
<b>Tacrolimus</b>	46	5 (10,9%)	39 (84,8%)	2 (4,3%)

RAM: número total de reacciones adversas a medicamentos. Se expresa el número de eventos observados y entre paréntesis, el porcentaje respecto del total de eventos para cada droga.

**Tabla 4.** Asignación de severidad de las RAM a ciclosporina y tacrolimus en trasplante renal y hepático pediátrico

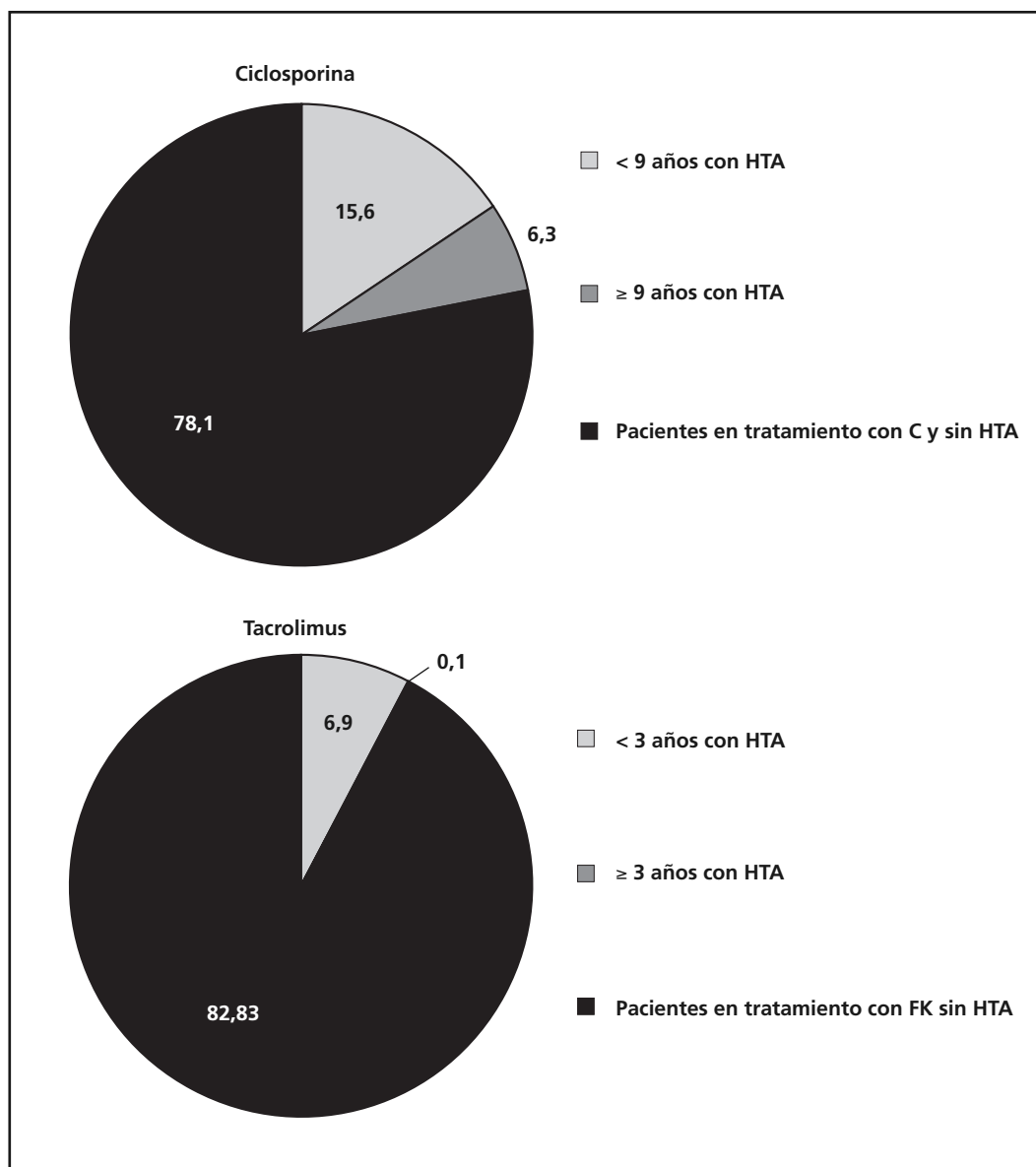
Fármaco	Asignación por severidad			
	RAM	Graves	Moderadas	Leves
<b>Ciclosporina</b>	60	6 (10%)	36 (60%)	18 (30%)
<b>Tacrolimus</b>	46	5 (10,9%)	40 (87%)	1 (2,2%)

RAM: número total de reacciones adversas a medicamentos. Se expresa el número de eventos observados y entre paréntesis, el porcentaje respecto del total de eventos para cada droga.

centro de trasplante de Argentina, el Hospital de Pediatría JP Garrahan. La lectura retrospectiva de historias clínicas para la identificación de RAM así como la farmacovigilancia activa y el análisis prospectivo implementado

desde Marzo de 2011 en nuestro Hospital, han sido los ejes del estudio presentado en este trabajo.

Los principales desafíos que enfrenta actualmente el trasplante es mejorar la calidad de vida a largo plazo, opti-



**Figura 1.** Hipertensión (HTA) en el primer trimestre post trasplante renal y hepático en pacientes con tacrolimus (FK) y ciclosporina (Cy), según edad del paciente.

**Tabla 5.** Estudio de RAM en el intercambio de marcas comerciales de ciclosporina. Número de casos de reacciones adversas en función del tiempo de tratamiento con cada marca comercial de ciclosporina (Cy)

	Tiempo de Tratamiento (meses)									
	Cy Marca Original					Cy Marca genérica				
	0-3	3-6	6-9	9-12	12-24	>24	0-3	3-6	6-9	9-12
Hipertensión	2	2	2	–	–	2	1	–	–	–
Hirsutismo	2	1	–	–	–	–	1	–	–	–
Hiperplasia gingival	–	1	–	–	2	–	–	1	–	–
Nefrotoxicidad	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Hipomagnesemia	1	–	1	–	–	–	–	–	–	–

mizar el manejo de la inmunosupresión y prevenir sus eventos adversos asociados<sup>1</sup>. Para ello, el conocimiento de la farmacología de los medicamentos inmunosupresores, con énfasis en la seguridad de su tratamiento, es fundamental. Dentro de las reacciones adversas a ciclosporina frecuentemente reportadas en niños se encuentran los eventos cosméticos como hiperplasia gingival (33,3%)<sup>17</sup> e hirsutismo (20,7%)<sup>17</sup>. En correspondencia, en nuestro estudio reportamos la incidencia de 32% y 28% de hipertrofia gingival e hirsutismo, respectivamente, en pacientes trasplantados renales tratados con ciclosporina. En particular, la incidencia de hiperplasia gingival observada en pediatría es mayor a la reportada en pacientes adultos, dado que nuestros datos indican un 32% de incidencia en correspondencia con los reportes publicados por Kelly D. et al.<sup>17</sup> respecto de lo reportado en adultos entre el 4 y el 16% (Micromedex)<sup>8</sup>. Si bien es un dato llamativo y podría potencialmente explicarse debido a diferencias en la sensibilidad a los inhibidores de calcineurina entre las poblaciones etarias, este hallazgo debería confirmarse en un número mayor de pacientes pediátricos. A pesar de que los eventos adversos incluyendo el hirsutismo y la hiperplasia gingival pueden ser considerados como de menor relevancia respecto de otros como ELP, estos eventos pueden llevar a la falta de adherencia al tratamiento y por lo tanto perder el injerto.

Por otro lado, nuestros resultados muestran que la incidencia de hipertensión en niños tratados con ciclosporina en trasplante renal y hepático fue del 48% y 71,4% respectivamente. Esto es mayor a lo reportado en literatura para el trasplante hepático (42%) y renal (39%) en el adulto<sup>1</sup>. Por otro lado, la incidencia de nefrotoxicidad a ciclosporina en trasplante renal fue del 20%, correspondiente con el 21% reportado por otros autores<sup>1</sup>. Por el contrario, hemos observado que la incidencia de nefrotoxicidad a tacrolimus en trasplante hepático pediátrico fue de 15,4%, porcentaje menor al 31,4% reportado en bibliografía para el mismo grupo etario<sup>1</sup>. Resumiendo, los porcentajes de hipertensión, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad en nuestro estudio, son correspondientes a los rangos reportados en literatura para el trasplante renal y hepático en pacientes adultos con trasplante de órgano sólido tratados con inhibidores de calcineurina<sup>8,10,23</sup>.

Ciertas reacciones adversas a inhibidores de calcineurina pueden ser muy graves comprometiendo la vida del paciente. La ELP es una de ellas. Hemos observado que la incidencia de ELP en pacientes menores de 5 años trasplantados hepáticos en tratamiento con tacrolimus fue de 15,4% (4/26), correspondiente con lo reportado en literatura<sup>1</sup>. En particular, el tiempo de presentación de ELP en trasplante hepático pediátrico fue de 19,4 meses, correspondiente con lo presentado en literatura<sup>24</sup>.

Finalmente, analizamos la relación entre la aparición de hipertensión y el sexo de los pacientes. Así, observamos una mayor proporción de niñas que desarrollaron hipertensión por tratamiento con tacrolimus en ambos trasplantes, respecto de los varones. Si bien no existe una diferencia estadísticamente significativa en la relación sexo-aparición de hipertensión, la tendencia parece evidente y debería confirmarse en un estudio que incluya mayor número de pacientes ( $p < 0,1$ ).

En nuestro estudio observamos una alta probabilidad de que el tratamiento inmunosupresor (95% y 96% del total de reacciones adversas a ciclosporina y a tacrolimus, respectivamente) se encuentre causalmente asociado a la aparición de eventos adversos como los que se reportan en la tabla 3. Este resultado destaca la importancia del seguimiento farmacoterapéutico intensivo de los pacientes trasplantados para optimizar su calidad de vida<sup>25</sup>.

Por último, la naturaleza inevitable de los eventos hallados, dificultaría su prevención, aunque consideramos valiosa esta primera aproximación al estudio de RAM de inhibidores de calcineurina en pediatría, dado su escaso conocimiento en este grupo etario, con necesidades específicas de ampliar su conocimiento para futuros estudios<sup>26</sup>.

Una de las limitaciones del presente estudio es la revisión retrospectiva de historias clínicas ya que depende de la calidad de los registros y de la capacitación del médico tratante para estar alerta a la posible aparición de una RAM, pudiendo identificarla y llevar adelante su diagnóstico y tratamiento. Por ello, si bien hemos implementado un sistema de vigilancia intensiva, esa revisión ha sido una parte significativa del presente reporte y es necesario aclarar que la incidencia de eventos adversos puede estar

subestimada en el presente trabajo así como que la incidencia presentada a partir de nuestros resultados tampoco es la real debido al bajo número de pacientes analizados.

A todos los medicamentos del mercado se les exige estándares de calidad y buenas prácticas de manufactura<sup>27</sup>. Los medicamentos genéricos se declaran intercambiables con innovador si se demuestra equivalencia terapéutica, generalmente a través de estudios de bioequivalencia. La incorporación reciente de medicamentos genéricos al mercado latinoamericano ha abierto un debate al igual que en Canadá<sup>28</sup>, Europa<sup>6</sup> y Estados Unidos<sup>29</sup>. En nuestro país, la disposición sobre Buenas Prácticas de Farmacovigilancia 5358/2012<sup>20</sup>, representa un primer acercamiento a esta problemática. En distintos documentos expedidos por instituciones internacionales se aborda la necesidad de seguimiento estrecho de los pacientes para aumentar la probabilidad de éxito del tratamiento<sup>30</sup>. Algunas guías recomiendan implementar un monitoreo intensivo como trabajo de rutina durante el período de sustitución de medicamentos con estrecho margen terapéutico, alta variabilidad o que estén destinados a pacientes geriátricos o pediátricos<sup>27,28</sup>. En nuestro trabajo logramos aproximarnos a las sugerencias internacionales. Así, monitorizamos reacciones adversas a ICN y reunimos información sobre eficacia y seguridad a través de farmacovigilancia intensiva, focalizando en aquellos pacientes sujetos a intercambio de marca comercial. Los resultados que se observan con la marca genérica son preliminares ya que es necesario aumentar el número de individuos y el tiempo de seguimiento, profundizando en la certidumbre respecto de la marca comercial que recibe el paciente.

Dados los resultados discutidos en el presente estudio, destacamos la necesidad de realizar estudios de farmacovigilancia y farmacocinética intensivos en pacientes pediátricos con trasplante de órgano sólido y, muy especialmente, en aquellos que por diversas razones intercambian entre marcas comerciales. La incidencia de las RAM a inhibidores de calcineurina en pacientes pediátricos con trasplante renal y hepático, dejó de ser un dato desconocido en nuestra población y, si bien es información preliminar, es muy valiosa para la práctica clínica.

## Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta conflictos de interés.

## Fuente de financiamiento

Beca Ramón Carrillo-Oñativia, Ministerio de Salud de la Nación Argentina; Beca de la Fundación Garrahan, Hospital de Pediatría JP Garrahan.

## Bibliografía

- Henry M L; Cyclosporine and Tacrolimus (FK506): a comparison of efficacy and safety profiles. *Clin Transplant*. 1999;13(3):209-20.
- Nashan B, Cole E, Levy G, Thervet E. Clinical validation studies of Neoral C(2) monitoring: a review. *Transplant*. 2002;73(Supl. 9):3-11.
- Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D. Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 1993;46:746-96.
- Halloran P. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351:2715-29.
- Uber PA, Ross HJ, Zuckermann AO, Sweet SC, Corris PA, McNeil K, et al. Generic Drug Immunosuppression in Thoracic Transplantation: An ISHLT Educational Advisory. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(7):655-60.
- Van Gelder T. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations of generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transpl Int*. 2011;24(12):1135-41.
- Marquet P, Is pharmacokinetic or pharmacodynamic monitoring of calcineurin inhibition therapy necessary? *Clinical Chemistry*. 2010;56(5):736-9.
- Micromedex Health Care series. Drugs database. Thomson series (acceso Marzo 2011). Disponible en: [www.thomsonhc.com](http://www.thomsonhc.com)
- Ficha técnica NEORAL® (Acceso Julio 2013) Disponible en <http://www.pharma.us.novartis.com/cs/www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/neoral.pdf>
- Ficha técnica PROGRAF®, (Acceso Julio 2013) disponible en <http://www.rxlist.com/prograf-drug.htm>
- Vincenti F, Jensik S, Filo R, Miller J, Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation*. 2002;73(5):775-82.
- Jordan M, Shapiro R, Vivas C, Scantlebury V, Rhandhawa P, Carrieri G, et al. FK506 «Rescue» For resistant rejection of renal allografts under primary Cyclosporine immunosuppression. *Transplantation*. 1994;57(6):860-5.
- Höcker B, Tönshoff B. Treatment strategies to minimize or prevent chronic allograft dysfunction in pediatric renal transplant recipients: an overview. *Paediatr Drugs*. 2009;11(6):381-96.
- Tredger JM, Brown NW, Dhawan A. Calcineurin inhibitor sparing in paediatric solid organ transplantation: managing the efficacy/toxicity conundrum. *Drugs*. 2008;68(10):1385-414.
- Filler G. Calcineurin inhibitors in pediatric renal transplant recipients. *Paediatr Drugs*. 2007;9(3):165-74.
- Leroy S, Isapof A, Fargue S, Fakhoury M, Bensman A, Deschênes G, et al. Tacrolimus nephrotoxicity: beware of the association of diarrhea, drug interaction and pharmacogenetics. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(5):965-9.
- Kelly D. Safety and efficacy of tacrolimus in pediatric liver recipients. *Pediatr Transplant*. 2011;15(1):19-24.
- Fernández Llamazares C, Manrique Rodríguez S, Sanjurjo Sáez M. Seguridad en el uso de medicamentos en pediatría. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109(6):510-8.
- OMS Organización Mundial de la Salud, 2004. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. (Acceso Marzo 2013) Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>
- Disposición Buenas prácticas de Farmacovigilancia A.N.M.A.T. (Administración Nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica) 5358/2012. (Acceso Diciembre 2012) disponible en [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/BO/Disposicion\\_5358-2012.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/BO/Disposicion_5358-2012.pdf).
- Uppsala Monitoring Centre. Who Programme for International Drug Monitoring (Acceso Junio 2012) Disponible en [www.who.pharmasoft.se/who\\_progr.html](http://www.who.pharmasoft.se/who_progr.html).
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.
- Emre S, Genyk Y, Schluger L, Fishbein T, Guy S, Sheiner P, et al. Treatment of tacrolimus-related adverse effects by conversion to cyclosporine in liver transplant recipients. *Transpl Int*. 2000; 13(1):73-8.



24. Molmenti EP, Nagata DE, Roden JS, Squires RH, Molmenti H, Fasola CG, et al. Post-transplant lymphoproliferative syndrome in the pediatric liver transplant population. *Am J Transplant*. 2001;1(4):356-9.
25. Talbot J, Aronson J. Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice. John Wiley and Sons, 6ta Ed. 2011.
26. Assessment of the paediatric needs nephrology. List of paediatric needs. Paediatric Working Party. EMA, disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500004035.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004035.pdf), ingreso agosto 2013.
27. Resolución Mercosur GMC N° 15/09 «Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos y mecanismos de implementación en el ámbito del MERCOSUR (Derogación de las Res. GMC N° 14/96 y 61/00)» BO 24/09/10 (Acceso julio 2012) disponible en <http://infoleg.mecon.gov.ar/infolegInternet/anexos/170000-174999/172502/norma.htm>
28. Harrison JJ, Schiff JR, Coursol CJ, Daley CJ, Dipchand AI, Heywood NM, et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: A Canadian perspective. *Transplantation*. 2012;19:657-65.
29. Gary B. History of Bioequivalence for Critical Dose Drugs. Director Office of Pharmaceutical Science. Abril 2010. (Acceso Junio 2011) Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeForPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM209319.pdf>
30. Abdounour H, Araya C, Dharnidharka V. Comparison of generic tacrolimus and Prograf drug levels in a pediatric kidney transplant program: brief communication. *Pediatr Transplant*. 2010;14(8): 1007-11.