**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**
**Universidad del Perú. Decana de América**

Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

# Variabilidad de Tacrolimus y su relación con el tiempo de rango terapéutico en pacientes postrasplante cardiaco del instituto nacional cardiovascular

**TESIS**

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica

**AUTOR**

Elvis Luis CALUCHI CARRILLO

**ASESOR**

Norma Julia RAMOS CEVALLOS

Julio Cesar CATAÑO CÁRDENAS (Coasesor)

Lima - Perú

2026




Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

**Referencia bibliográfica**

---

Caluchi E. Variabilidad de Tacrolimus y su relación con el tiempo de rango terapéutico en pacientes postrasplante cardiaco del instituto nacional cardiovascular [Tesis de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2026.

---

## Metadatos complementarios

| | |
|---|---|
| **Datos de autor** | |
| Nombres y apellidos | Elvis Luis Caluchi Carrillo |
| Tipo de documento de identidad | DNI |
| Número de documento de identidad | 46823285 |
| URL de ORCID | https://orcid.org/0009-0002-6110-0438 |
| **Datos de asesor** | |
| Nombres y apellidos | Dra. Norma Julia Ramos Cevallos |
| Tipo de documento de identidad | DNI |
| Número de documento de identidad | 25469870 |
| URL de ORCID | https://orcid.org/0000-0003-4361-1330 |
| **Datos de coasesor** | |
| Nombres y apellidos | Julio Cesar Cataño Cárdenas |
| Tipo de documento de identidad | DNI |
| Número de documento de identidad | 10436935 |
| URL de ORCID | https://orcid.org/0000-0001-8846-6427 |
| **Datos del jurado** | |
| **Presidente del jurado** | |
| Nombres y apellidos | Dr. Mario Carhuapoma Yance |
| Tipo de documento | DNI |
| Número de documento de identidad | 28297248 |
| **Miembro del jurado 1** | |
| Nombres y apellidos | Dra. Norma Julia Ramos Cevallos |

| | |
|---|---|
| Tipo de documento | DNI |
| Número de documento de identidad | 25469870 |
| **Miembro del jurado 2** | |
| Nombres y apellidos | Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo |
| Tipo de documento | DNI |
| Número de documento de identidad | 06785241 |
| **Miembro del jurado 3** | |
| Nombres y apellidos | Dra. Mónica Evencia Poma Vivas |
| Tipo de documento | DNI |
| Número de documento de identidad | 28307350 |
| **Datos de investigación** | |
| Línea de investigación | B.2.2.2. Farmacodinámia, farmacocinética y uso del medicamento. |
| Grupo de investigación | No aplica |
| Agencia de financiamiento | Sin financiamiento |
| Ubicación geográfica de la investigación | Instituto Nacional Cardiovascular "Carlos Alberto Peschiera Carrillo<br>País: Perú<br>Departamento: Lima<br>Provincia: Lima<br>Distrito: Jesús María<br>Latitud: -12.077167<br>Longitud: -77.039812 |
| Año o rango de años en que se realizó la investigación | 2025 |
| URL de disciplinas OCDE | Farmacología, Farmacia<br>https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05 |

**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**
Universidad del Perú. Decana de América
**Facultad de Farmacia y Bioquímica**
**Unidad de Posgrado**

## ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE LA SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN FARMACIA CLÍNICA

Siendo las **08:30 hrs. del 27 de agosto del 2026** se reunieron en el auditorio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado de tesis, presidido por el Dr. Mario Carhuapoma Yance e integrado por los siguientes miembros: Dra. Norma Julia Ramos Cevallos (asesora), Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo y la Dra. Mónica Evencia Poma Vivas; para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **"Variabilidad de Tacrolimus y su relación con el tiempo de rango terapéutico en pacientes postrasplante cardiaco del instituto nacional cardiovascular"**; presentado por el Q.F. **Elvis Luis Caluchi Carrillo.**

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Título de Segunda Especialidad Profesional en **Farmacia Clínica.** Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

A continuación el Jurado de la tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

Diecinueve (19) - Excelente

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al Q.F. **Elvis Luis Caluchi Carrillo,** el título de la Segunda Especialidad Profesional en **Farmacia Clínica.**

Siendo las 9:25 hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las 9:30 hrs. del 27 de agosto de 2026.

Dr. Mario Carhuapoma Yance (P.P T.C.)
Presidente

Dra. Norma Julia Ramos Cevallos (P.P T.C.)
Miembro - Asesora

Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (P. P. T.C.)
Miembro

Dra. Mónica Evencia Poma Vivas (P. Aux T.C.)
Miembro

**Observaciones:**

.....

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE
SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

**Anexo 1**

## CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Dra. Norma Julia Ramos Cevallos, en mi condición de asesor acreditado con el Dictamen N° 00077/FFB-UPG/2025 de la tesis, cuyo título es: **Variabilidad de Tacrolimus y su relación con el tiempo de rango terapéutico en pacientes postrasplante cardiaco del instituto nacional cardiovascular**, presentado por el Q.F. **Elvis Luis Caluchi Carrillo**, para optar al Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica, CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el **02** % de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica.

Lima, 04 de agosto del 2026

Firma del Asesora

Dra. Norma Julia Ramos Cevallos

DNI: 25469870

* Según corresponda: bachiller, magíster, doctor; título profesional o título de segunda especialidad

*La vigencia del presente certificado corresponde a un período de noventa (90) días desde la fecha de su emisión; siempre que no haya observaciones en el texto durante el proceso de revisión por el jurado informante o surja alguna contingencia.*

## DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo a:

Mi madre Rosa Consuelo Carrillo Huayta, cuya entrega, amor incondicional, su ternura inagotable y esa fortaleza que sostiene incluso cuando el mundo parece pesar y que siempre es la luz que ha guiado cada paso de mi camino junto a mi hermana Verónica Carrillo.

A mi padre Luis Caluchi Taco, por enseñarme con su ejemplo la disciplina, la perseverancia y la fuerza para levantarme cada vez que caigo.

Todo lo que soy, y este logro que hoy culmino, lleva impreso el amor de ambos.

Este triunfo también es de ustedes.

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Norma Ramos Cevallos, mi asesora de tesis, por su dedicación, orientación constante y por los aportes que fortalecieron y dieron mayor profundidad al desarrollo de este estudio.

Al Dr. Julio Cataño Cárdenas, mi tutor durante el residentado en farmacia clínica, por su acompañamiento continuo, la confianza depositada en mí y por motivarme a mantener un firme compromiso con la responsabilidad profesional.

A mis amigos y compañeros de residencia, por ser parte de este proceso, por su apoyo, compañerismo y por las vivencias compartidas que marcaron de manera permanente mi crecimiento formativo.

A todas aquellas personas que, de algún modo, aportaron su tiempo, conocimientos y palabras de aliento, e hicieron posible la culminación de esta etapa esencial en mi trayectoria profesional.

## ÍNDICE GENERAL


**RESUMEN** ..... 1
**ABSTRACT** ..... 2
**CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN** ..... 3
1.1. **Objetivos** ..... 5
1.1.1. **Objetivo general** ..... 5
1.1.2. **Objetivos específicos** ..... 5
**CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO** ..... 6
**2.1. Antecedentes de investigacion** ..... 6
**2.2. Bases teóricas** ..... 10
**2.2.1. Trasplante cardiaco** ..... 10
**2.2.2. Tratamiento Inmunosupresor** ..... 11
**2.2.2.1. Esquema Inmunosupresor de mantenimiento en trasplante cardiaco** ..... 11
**2.2.2.1.1. Inhibidores de la calcineurina (ICN)** ..... 11
**2.2.2.1.2. Antimetabolitos** ..... 12
**2.2.2.1.3. Inhibidores de la rapamicina** ..... 133
**2.2.2.1.4. Corticoides** ..... 133
**2.2.2.2. Complicaciones del tratamiento inmunosupresor** ..... 144
**2.2.3. Variabilidad Intrapersonal de tacrolimus (IPV)** ..... 144
**2.2.4. Tiempo en Rango Terapéutico (TTR)** ..... 155
**CAPÍTULO III. METODOLOGÍA** ..... 166
**3.1. Tipo de investigación** ..... 166
**3.2. Consideraciones éticas** ..... 166
**3.3. Diseño metodológico** ..... 166
**3.4. Unidad de análisis** ..... 166
**3.5. Población de estudio** ..... 166
**3.6. Muestra** ..... 177
**3.7. Criterios de selección** ..... 177
**3.8. Criterios de inclusión** ..... 177
**3.9. Criterios de exclusión** ..... 177
**3.10. Técnicas o instrumentos de recolección de datos** ..... 177
**3.11. Instrumentos de recolección de datos** ..... 177
**3.12. Procedimiento** ..... 188
**3.13. Procesamiento de la información** ..... 199
**CAPÍTULO IV. RESULTADOS** ..... 20
**4.1. Población de pacientes** ..... 20
**4.2. Distribución de las concentraciones sanguíneos de tacrolimus** ..... 222
**4.3. Niveles de TTR en paciente con menor y mayor a 1 año postrasplante cardiaco** ..... 244
**4.4. Análisis de IPV en pacientes con menor y mayor a 1 año postrasplante cardiaco** ..... 25
**4.5. Análisis de correlación y regresión de IPV y TTR** ..... 277
**CAPÍTULO V. DISCUSIÓN** ..... 29
**CAPITULO VI. CONCLUSIONES** ..... 344
**CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS** ..... 355
**CAPÍTULO VIII. ANEXOS** ..... 400

# ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama de flujo de selección de pacientes, con criterios de inclusión y exclusión.....20
Figura 2: Concentraciones sanguíneos de tacrolimus de pacientes menor a 1 año postrasplante cardiaco.....22
Figura 3: Concentraciones sanguíneos de tacrolimus de pacientes mayor a 1 año postrasplante cardiaco.....23
Figura 4: Esquematización del cálculo de TTR e IPV de las concentraciones sanguíneos de tacrolimus de un paciente aleatorio.....24
Figura 5: comparación de niveles de TTR por fase de inmunosupresión.....24
Figura 6: Esquematización de niveles de TTR en pacientes de menor y mayor a 1 año postrasplante cardiaco .....25
Figura 7: Comparación de IPV por fase de inmunosupresión .....26
Figura 8: Esquematización de niveles de IPV en pacientes de menor y mayor a 1 año postrasplante cardiaco.....26
Figura 9: Correlación de TTR e IPV de pacientes menor a 1 año postrasplante cardiaco.....27
Figura 10: Correlación de TTR e IPV de pacientes mayores a 1 año postrasplante cardiaco.....28

# ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de los pacientes postrasplante cardiaco .....21

Tabla 2. Características de las concentraciones sanguíneos de tacrolimus.....21

## RESUMEN

El trasplante cardiaco es la principal alternativa terapéutica para la insuficiencia cardiaca avanzada; sin embargo, el control inmunosupresor sigue siendo un desafío por la variabilidad farmacocinética del tacrolimus. El objetivo fue determinar la variabilidad intrapersonal (IPV) de tacrolimus y su relación con el tiempo en rango terapéutico (TTR) en pacientes postrasplante cardiaco atendidos en el Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR). Metodología: Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo en 73 pacientes adultos trasplantados entre 2010 y 2025, agrupados según tiempo postrasplante: <1 año (n=43) y >1 año (n=56). Se calcularon el TTR mediante el método de Rosendaal y la IPV con el coeficiente de variación porcentual, empleando pruebas Mann–Whitney U, Spearman y regresión lineal. Los resultados mostraron concentraciones de tacrolimus significativamente mayores en el primer año (11.40 vs. 8.38 ng/mL; $p=6.45\times10^{-10}$), un TTR inferior (35.1% vs. 62.8%; $p=2.20\times10^{-6}$). La IPV también fue más elevada (42.36% vs. 32.16%; p=0.0182), evidenciando inestabilidad farmacocinética inicial. No se observó correlación entre TTR e IPV en el grupo <1 año (p=0.757, rho=-0.048), mientras que en el grupo >1 año se identificó una asociación negativa moderada (p=0.00025, rho=-0.469), indicando que una mayor IPV predice un menor TTR en la etapa estable. Se concluye que el primer año postrasplante representa el periodo de mayor inestabilidad farmacocinética, con baja permanencia en rango terapéutico y alta variabilidad intrapersonal. Además, la IPV se consolida como un predictor relevante del TTR después del primer año, por lo que su monitorización podrá contribuir con el seguimiento de la adherencia, ajustar dosis y mejorar la seguridad del tratamiento inmunosupresor.



**Palabras clave:** Tacrolimus, Variabilidad intrapersonal, Tiempo de rango terapéutico, Instituto Nacional Cardiovascular.

**ABSTRACT**

Cardiac transplantation remains the main therapeutic option for patients with advanced heart failure; however, achieving optimal immunosuppressive control continues to be a challenge due to the marked pharmacokinetic variability of tacrolimus. The aim of this study was to determine tacrolimus intrapatient variability (IPV) and its relationship with time in therapeutic range (TTR) in heart transplant recipients treated at the National Cardiovascular Institute (INCOR). Methodology: An observational, analytical, retrospective study was conducted in 73 adult transplant recipients from 2010 to 2025, stratified according to post-transplant time: <1 year (n = 43) and >1 year (n = 56). TTR was calculated using the Rosendaal method, and IPV was estimated using the percentage coefficient of variation, applying Mann–Whitney U, Spearman correlation, and linear regression analyses. Results showed significantly higher tacrolimus trough levels during the first year (11.40 vs. 8.38 ng/mL; $p = 6.45\times10^{-10}$) as well as a markedly lower TTR in this period (35.1% vs. 62.8%; $p = 2.20\times10^{-6}$). IPV was also higher (42.36% vs. 32.16%; p = 0.0182), confirming greater initial pharmacokinetic instability. No correlation was found between TTR and IPV in group <1 (p = 0.757, rho=-0.048), while group >1 showed a moderate negative association (p=0.00025, rho=-0.469), indicating that greater IPV predicts lower TTR during the stable post-transplant phase. In conclusion, the first post-transplant year represents the period of greatest pharmacokinetic instability, characterized by reduced time within therapeutic range and elevated intrapatient variability. Furthermore, IPV has become established as a relevant predictor of TTR after the first year, and its monitoring may contribute to adherence follow-up, dose adjustment, and improvement of the safety of immunosuppressive therapy.

**Keywords:** Tacrolimus, Intrapatient variability, Time in therapeutic range, National Cardiovascular Institute.

# CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

El trasplante cardíaco es el tratamiento estándar de oro para pacientes con falla cardiaca avanzada, una condición que dificulta el adecuado transporte de oxígeno y representa uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial (1). Las proyecciones epidemiológicas estiman que la prevalencia de esta enfermedad alcanzará los 8.7 millones de casos para el año 2030 y superará los 11.4 millones en 2050, reflejando un incremento sostenido en las últimas décadas (2). Se calcula que aproximadamente uno de cada cuatro individuos desarrollará insuficiencia cardíaca a lo largo de su vida, y pese a los avances terapéuticos, muchos pacientes progresan hacia estadios refractarios donde el trasplante se convierte en la única opción capaz de mejorar la calidad de vida hasta en un 80–90% y prolongar la supervivencia media por encima de los 14 años (2,3).

En el contexto nacional, el Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR) constituye el principal centro de referencia para el manejo avanzado de la insuficiencia cardíaca, habiéndose realizado 86 trasplantes cardiacos entre 2010 y 2020 en población adulta y pediátrica (3). Aunque el trasplante cardíaco se ha consolidado como un hito terapéutico desde el primer procedimiento exitoso realizado en 1967, continúa enfrentando múltiples desafíos clínicos, entre ellos el rechazo agudo, la recurrencia de infecciones, la disfunción renal y la aparición de complicaciones metabólicas o hematológicas asociadas tanto al estado inmunológico del receptor como a los efectos adversos de los inmunosupresores (4,5). En particular, los inhibidores de calcineurina —tacrolimus y ciclosporina— se han asociado con nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hipertensión, diabetes de novo y alteraciones lipídicas, mientras que otros agentes como micofenolato y los corticoides contribuyen a infecciones oportunistas, supresión medular y desórdenes metabólicos (5–7).

La inmunosupresión crónica, si bien reduce la probabilidad de rechazo, incrementa la susceptibilidad del paciente trasplantado a un amplio espectro de infecciones y neoplasias (7,8). El equilibrio entre prevenir el rechazo y minimizar la toxicidad es, por tanto, un elemento crucial para garantizar la supervivencia y preservar la función del injerto. Esta necesidad ha impulsado la evolución de los esquemas inmunosupresores modernos, que combinan corticoides, inhibidores de calcineurina, antimetabolitos y agentes biológicos,

cuyos ajustes dependen del órgano trasplantado, el tiempo postoperatorio, las características del receptor y el riesgo de rechazo (9). Dentro de este régimen terapéutico, el tacrolimus se ha consolidado como uno de los pilares del tratamiento de mantenimiento; sin embargo, su margen terapéutico estrecho y su alta variabilidad farmacocinética hacen indispensable una monitorización estricta y ajustes individualizados (10).

En los últimos años, la variabilidad intrapersonal (IPV) de tacrolimus y el tiempo en rango terapéutico (TTR) han surgido como indicadores clave para evaluar la estabilidad del fármaco y su relación con los desenlaces clínicos. Una IPV elevada y un TTR bajo se han asociado en diferentes tipos de trasplante con un mayor riesgo de rechazo agudo, nefrotoxicidad, efectos adversos y disminución de la supervivencia del injerto (11–13). No obstante, la mayoría de estos estudios se han realizado en poblaciones de trasplante renal, hepático o pancreático, existiendo aún una brecha de conocimiento respecto a su comportamiento en el trasplante cardíaco. En este contexto, la variación farmacocinética del tacrolimus podría tener un impacto particularmente relevante, debido a la mayor susceptibilidad del injerto cardíaco a fluctuaciones inmunológicas y a los riesgos inherentes de la inmunosupresión crónica.

A pesar de su importancia, no existen estudios nacionales que evalúen de manera sistemática el TTR y la IPV en pacientes postrasplante cardíaco, ni su posible relación con la estabilidad terapéutica. Evaluar estos parámetros permitirán comprender mejor el comportamiento farmacocinético del tacrolimus en esta población, identificar periodos críticos de desestabilización y contribuir a la optimización de los protocolos de monitorización terapéutica. Asimismo, podrán generar evidencia útil para desarrollar modelos predictivos, mejorar la toma de decisiones clínicas e implementar estrategias para reducir complicaciones relacionadas con la inmunosupresión, especialmente en centros de referencia como el Instituto Nacional Cardiovascular - INCOR, donde este tipo de investigaciones aún es limitado.

En consecuencia, la presente investigación busca analizar el TTR y la IPV de tacrolimus en pacientes postrasplante cardíaco atendidos en el INCOR, con el fin de aportar evidencia local que fortalezca la seguridad y eficacia del tratamiento inmunosupresor. Sus resultados servirán como base para la futura estandarización de prácticas de seguimiento,

así como para promover una atención más precisa y personalizada en beneficio de esta población altamente vulnerable.

## 1.1. **Objetivos**

### 1.1.1. **Objetivo general**

Determinar la variabilidad de tacrolimus y su relación con el tiempo de rango terapéutico (TTR) en pacientes postrasplante cardiaco en el Instituto Nacional Cardiovascular.

### 1.1.2. **Objetivos específicos**

(1) Comparar el TTR de tacrolimus en pacientes postrasplante cardíaco durante el primer año postrasplante y en los años posteriores.

(2) Determinar la variabilidad intrapersonal (IPV) de los niveles sanguíneos de tacrolimus en el primer año postrasplante y en los años posteriores.

(3) Evaluar el impacto de la variabilidad intrapersonal (IPV) de tacrolimus sobre el TTR en los pacientes postrasplante cardíaco.

# CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

## 2.1. Antecedentes de investigación

**Davis, Scott et al. (2020)**, realizaron un cohorte retrospectivo a 538 pacientes mayores de 18 años durante el primer año posterior al trasplante de riñón o riñón/páncreas con un periodo de seguimiento de 4.1 años, en el cual analizaron la presencia de anticuerpos específicos del donante de novo (dnDSA), rechazo agudo o pérdida del injerto sin considerar la muerte según la variabilidad del tacrolimus y el TTR. Encontraron que los pacientes con una IPV >44.2% y TTR <40% presentaron un riesgo elevado de desarrollar dnDSA (OR ajustado = 4.93, IC 95% = 2.02-12.06, P < 0.001) y de pérdida del injerto sin considerar la muerte a 5 años (HR ajustado = 4.00, IC 95% = 1.31-12.24, P = 0.015) en comparación con aquellos con alta variabilidad intrapersonal pero un TTR óptimo (≥40%). En cambio, estos últimos mostraron un riesgo similar al de los pacientes con menor IPV (<44.2%) (14).

**Christopher R. Ensor et al. (2018),** realizaron un estudio observacional, transversal y unicéntrico en 292 pacientes adultos con trasplante pulmonar (LTR). Incluyeron sujetos que recibieron tacrolimus durante el primer año postrasplante. El TTR se calculó al año utilizando los rangos terapéuticos establecidos por protocolo. EL objetivo primario fue la carga de rechazo celular agudo (ACR) al año. Como desenlaces secundarios, evaluaron la disfunción crónica del injerto pulmonar (CLAD), la mortalidad y la tasa de infecciones al año. Utilizaron regresión logística para analizar los desenlaces primarios y secundarios. Un aumento del TTR en un 10% se asoció con una menor probabilidad de una carga elevada de ACR al año en los análisis univariado (OR 0.46, IC 95% 0.40-0.54, P < 0.001) y multivariado (OR 0.64, IC 95% 0.47-0.86, P = 0.003), ajustando por edad y agente de inducción. Además, un aumento del TTR en un 10% se asoció con tasas más bajas de CLAD (P < 0.001) y mortalidad (P < 0.001) al año (15).

**Turun Song et al. (2019),** realizaron un estudio de cohorte aleatorizado de 1241 paciente con trasplante renal de donante vivo evaluando el TTR de tacrolimus a través del tiempo. En sus resultados, los pacientes con TTR > 78% presentaron una mayor supervivencia libre de rechazo e infección. Un TTR < 78% fue un factor de riesgo independiente para AR (OR: 2.97, IC 95%: 1.82–4.84) e infección (OR: 1.55, IC 95%: 1.08–2.22). La

supervivencia del paciente y del injerto fue significativamente mayor en aquellos con TTR > 78%, mientras que un TTR < 78% se asoció con mayor riesgo de pérdida del injerto (OR: 3.2, IC 95%: 1.38–7.42) y muerte del paciente (OR: 6.54, IC 95%: 1.34–31.77). Estos hallazgos fueron confirmados en la cohorte de validación. Además, al dividir a todos los pacientes en grupos de alto y bajo TTR, se observó que él TTR tuvo una asociación más fuerte con la supervivencia del paciente y del injerto en comparación con el nivel promedio de tacrolimus, la desviación estándar y la variabilidad intrapersonal (IPV) (16).

**Wei Song et al. (2022),** realizaron un estudio cohorte retrospectivo de 207 receptores adultos de trasplante de hígado y calcularon el TTR, el coeficiente de variación (CV) y la desviación estándar (SD) desde la fecha del trasplante hasta el primer episodio de rechazo agudo (AR), pérdida del injerto, lesión renal aguda (AKI), complicaciones biliares, infección o la última visita de seguimiento. La mediana TTR, la desviación estándar (SD) y el coeficiente de variación (CV) fueron 45.3%, 3.5 y 42.9%, respectivamente, y los tres índices mostraron una correlación cruzada. La prueba log-rank indicó que el grupo con bajo TTR tenía un mayor riesgo del criterio de valoración compuesto ($P < 0.001$), AKI ($P < 0.001$) e infección ($P < 0.001$). Los análisis de regresión de Cox multivariados revelaron que una disminución del 10% del TTR se asociaba con un aumento del riesgo para el criterio de valoración compuesto (razón de riesgo [HR]: 1.185, $P = 0.010$), AKI (HR: 1.355, $P < 0.001$) e infección (HR: 1.357, $P < 0.001$) (17).

**Lauren Schumacher et al. (2021)**, realizaron una revisión sistemática de 44 estudios observacionales en PubMed y Embase. Los estudios fueron elegibles sólo si evaluaban una asociación entre la IPV de Tacrolimus y los resultados del trasplante. Se incluyeron estudios tanto en población pediátrica como adulta. Las medidas de variabilidad se limitaron a la desviación estándar, el coeficiente de variación y el tiempo en rango terapéutico, dentro de sus principales conclusiones fueron los siguientes: La desviación estándar (SD) ha sido utilizada para medir la variabilidad intrapersonal (IPV) de Tacrolimus en receptores de trasplantes, inicialmente en pediátricos hepáticos. Estudios posteriores mostraron que una SD elevada en trasplantes hepáticos adultos se asocia con mayor riesgo de rechazo y falla del injerto. En trasplantes renales, una SD elevada después de un año postrasplante predice peores resultados a largo plazo. En trasplantes

pulmonares, una SD elevada tras seis meses se relaciona con mayor riesgo de disfunción crónica del injerto y mortalidad, pero no en los primeros seis meses.

El IPV de Tacrolimus se ha convertido en un predictor clave de los resultados en trasplantes. En trasplante renal, un IPV (>15-35%) después de 6 meses se asocia con rechazo, disfunción del injerto y mortalidad, mientras que, en trasplante hepático, valores >35-40% se relacionan con mayor riesgo de rechazo y formación de dnDSA. En trasplante cardíaco, un IPV >28.8% se ha asociado con un mayor riesgo de rechazo tardío. La combinación de IPV y niveles valle de Tacrolimus podría mejorar la estratificación del riesgo en receptores de trasplantes. El TTR, calculado con el método de Rosendaal, es una herramienta reciente para evaluar la variabilidad de Tacrolimus. En trasplante pulmonar y renal, un TTR bajo (<78% o <60%) se asocia con mayor riesgo de rechazo, dnDSA, pérdida del injerto y mortalidad. Sin embargo, su utilidad en trasplante cardíaco es limitada en la fase temprana. Comparado con IPV, combinar ambas métricas podría mejorar la predicción de resultados adversos (10).

**Paloma Barreda et al. (2022),** realizaron un estudio observacional unicéntrico en 215 paciente con trasplante renal con el objetivo de analizar la relación entre el TTR y los resultados del injerto, para ello calcularon el porcentaje de tiempo en que los pacientes mantuvieron niveles superiores a 6 ng/mL entre los meses 3 y 12 postrasplante (TTR3-12) utilizando el método de Rosendaal. Dentro de sus resultados se encontró que un TTR 3-12 más bajo se asoció con un mayor riesgo de rechazo agudo (área bajo la curva ROC: 0.614; IC 95%: 0.513-0.714; P = 0.018) y con un mayor riesgo de tener una tasa de filtración glomerular <30 mL/min/1.73 m² al año (área bajo la curva ROC: 0.676; IC 95%: 0.542-0.811; P = 0.014). Además, el tercil más bajo de TTR3-12 se asoció independientemente con un mayor riesgo de pérdida del injerto sin considerar la muerte (HR: 10.773; IC 95%: 1.315-88.264; P = 0.027), después de ajustar por la tasa de filtración glomerular a un año, donación con criterios expandidos y rechazo agudo durante el primer año. El TTR después del trasplante renal es una herramienta sencilla para estimar el tiempo de exposición a niveles adecuados de tacrolimus y su relación con el pronóstico del injerto (18).

**Sarah K. et al. (2021)**, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo de un solo centro a 137 pacientes en receptores de trasplante cardíaco (TC) de ≥18 años con una media de 53 meses de seguimiento con el objetivo de evaluar la asociación del TTR de tacrolimus con el rechazo y otros desenlaces clínicos durante el seguimiento a largo plazo después del trasplante cardíaco. Dentro de sus resultados la mediana de TTR (58%), se dividieron en dos cohortes: bajo TTR de tacrolimus (n=68) y alto TTR de tacrolimus (n=69). Un TTR alto se asoció con un menor riesgo de rechazo en comparación con el TTR bajo (HR 0.63; IC 95%: 0.41–0.98; p=0.04). Un análisis post hoc mostró que un TTR <30% se asoció con un riesgo de rechazo 7 veces mayor (HR 7.56; IC 95%: 1.76–37.6; p<0.01), mientras que un TTR >75% se asoció con un 77% menor riesgo de rechazo (HR 0.23; IC 95%: 0.08–0.627; p<0.01). Los pacientes con un TTR de tacrolimus más alto tuvieron un menor riesgo de rechazo. Se observaron correlaciones entre un mayor riesgo de rechazo con TTR <30% y un menor riesgo con TTR >75% (19).

**Itai Gueta et al. (2018)**, tuvieron como objetivos investigar la influencia de la variabilidad de los niveles valle de tacrolimus (TAC) en los resultados a largo plazo y los episodios de rechazo, durante y después del primer año postrasplante cardíaco (HTx) en 72 pacientes durante 51.1 meses. Los pacientes se dividieron en dos grupos según la variabilidad de los niveles de tacrolimus: alta (mediana >28.8%) y baja (<28.8%). El número medio de mediciones de niveles valle de tacrolimus (TAC) entre los 3 y 12 meses posteriores al trasplante cardíaco (HTx) fue de 13.5 ± 9.6, rango: 2-58, con una concentración media de 12.7 ± 2.9 ng/mL. La mediana del IPV de TAC fue del 28.8%. Los pacientes se dividieron en grupos de alta y baja variabilidad del CV, aquellos en el grupo de alta variabilidad presentaron una mayor tasa de rechazo a largo plazo (puntuación mediana total de rechazo: 0.33 vs. 0, P = 0.04), sin diferencias en las puntuaciones de rechazo dentro del primer año post-HTx. El grupo con alta variabilidad de los niveles valle de TAC incluyó más pacientes con al menos una medición por debajo del rango terapéutico (77.8% vs 36.1%, P ≤ .001). Los pacientes en el grupo de alta variabilidad de los niveles valle de TAC tuvieron una mediana del puntaje total de rechazo (TRS) más alta en comparación con el grupo de baja variabilidad (0.33 vs 0, P = .035). El análisis multivariado mostró que una alta variabilidad en los niveles valle de tacrolimus se asoció con un riesgo 8 veces mayor de cualquier rechazo después del primer año post-HTx (P = 0.011) (20).

## 2.2. Bases teóricas

### 2.2.1. Trasplante cardiaco

El trasplante cardíaco (TC) es el tratamiento final para pacientes con falla cardíaca avanzada (FC). Su éxito depende de factores como la compatibilidad, la duración de la isquemia y la edad del paciente. Algunas contraindicaciones frecuentes son infecciones activas, enfermedades vasculares periféricas, ciertos tipos de cáncer y un IMC elevado. Las principales complicaciones incluyen rechazo del órgano, angiopatía del injerto, fracaso primario del trasplante, infecciones, desarrollo de neoplasias y la posibilidad de requerir un trasplante adicional (21).

El TC mejora la calidad de vida y la supervivencia en pacientes con FC refractaria. Así, aquellos que permanecen en clases funcionales III y IV, hospitalizaciones frecuentes y muestran indicadores de mal pronóstico a pesar de la terapia optimizada deberían ser considerados para este tratamiento (22).

La FC avanzada se manifiesta con síntomas persistentes que dificultan la vida diaria y provocan hospitalizaciones recurrentes, a pesar de un tratamiento médico adecuado. Su incidencia aumenta un 25% cada cuatro años debido al envejecimiento poblacional, causando más de 150,000 hospitalizaciones y 70,000 muertes anuales, es decir, una muerte cada siete minutos (23). Con el aumento de la esperanza de vida y la persistencia de estos factores de riesgo, se estima que la prevalencia de FC crecerá un 46% entre 2012 y 2030, manteniéndose como una de las principales causas de muerte (24).

La mortalidad en FC alcanza alrededor del 20% a los 55 años y el 50% a los 85 años después de la primera hospitalización. Los pacientes en etapa terminal presentan un pronóstico más grave, con una supervivencia estimada del 70% al año y del 50% a los dos años (24).

La limitada disponibilidad de donantes restringe el número de trasplantes cardíacos, lo que ha impulsado el uso de dispositivos de asistencia circulatoria. Con indicaciones y contraindicaciones claramente definidas, y protocolos de inmunosupresión para el diagnóstico y tratamiento del rechazo, los resultados del trasplante cardíaco son en general muy favorables (22). No obstante, entre las complicaciones tempranas que

pueden afectar la supervivencia se encuentran la falla primaria del injerto, la disfunción del ventrículo derecho, infecciones y desarrollo de neoplasias (22).

### 2.2.2. Tratamiento Inmunosupresor

El principal desafío en el tratamiento postrasplante es lograr la tolerancia a los antígenos del órgano trasplantado, suprimiendo las células T que podrían atacarlo. La elección de inmunosupresores ha evolucionado de criterios empíricos a estrategias basadas en un mayor conocimiento de la inmunidad, permitiendo una mayor especificidad en los fármacos. Sin embargo, los efectos adversos continúan siendo una limitación importante (8).

Para reducir el rechazo del trasplante cardiaco se emplean tres tipos de estrategias de inmunosupresión: (a)Terapia de Inducción, (b)Terapia de mantenimiento y (c)Vigilancia y tratamiento del rechazo (25). En el presente estudio se centrará específicamente en la terapia de mantenimiento.

#### 2.2.2.1. Esquema Inmunosupresor de mantenimiento en trasplante cardiaco

##### 2.2.2.1.1. Inhibidores de la calcineurina (ICN)

Los inhibidores de la calcineurina (ICN) bloquean la activación del factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT), impidiendo su translocación al núcleo y disminuyendo la síntesis de citocinas proinflamatorias y proliferativas, como IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-17, fundamentales para la respuesta inmune adaptativa (26).

Debido a que los ICN tienen un estrecho margen terapéutico y alta variabilidad farmacocinética, es esencial realizar una monitorización terapéutica de estos fármacos (TDM) (26).

**a) Tacrolimus:**

El tacrolimus (FK506) es un antibiótico macrólido e inmunosupresor producido por *Streptomyces tsukubaensis*, considerado uno de los inhibidores de la calcineurina más potentes y ampliamente utilizados en trasplantes de órganos sólidos (28,40,41). Su mecanismo de acción consiste en unirse a la proteína FKBP-12, formando un complejo que inhibe competitivamente la calcineurina, bloqueando la activación de los linfocitos T

y la transcripción de IL-2 y otros genes implicados en la respuesta inmunitaria (27,40). Presenta absorción gastrointestinal variable y baja biodisponibilidad oral, la cual disminuye con los alimentos; además, es metabolizado principalmente por CYP3A hepático (27,40). Entre sus principales efectos adversos destacan nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hiperglucemia, hipertensión e hiperpotasemia, aunque presenta menor incidencia de hiperlipidemia e hiperplasia gingival en comparación con la ciclosporina (28,40). Actualmente, el tacrolimus es el inhibidor de calcineurina de elección debido a su eficacia en la prevención del rechazo agudo, con tasas menores al 10% al año en la mayoría de los trasplantes (26,28).

**b) Ciclosporina:**

La ciclosporina es un undecapéptido cíclico e inmunosupresor producido por el hongo *Beauveria nivea*, considerado uno de los primeros inhibidores de la calcineurina utilizados de forma eficaz en trasplantes de órganos sólidos (26,28,40). Su mecanismo de acción consiste en unirse a la ciclofilina para formar un complejo que inhibe la calcineurina, bloqueando la activación del factor nuclear de células T activadas (NFAT) y disminuyendo la producción de IL-2 y otras citocinas implicadas en la proliferación de linfocitos T (27,40,41). La ciclosporina presenta absorción oral variable, alta lipofilia y metabolismo hepático mediado principalmente por CYP3A, lo que requiere monitorización de sus concentraciones sanguíneas debido a su estrecho margen terapéutico (27,40). Entre sus principales efectos adversos destacan nefrotoxicidad, hipertensión, hiperplasia gingival, hirsutismo y hepatotoxicidad (27,40). Su incorporación al tratamiento inmunosupresor estándar permitió reducir significativamente las tasas de rechazo renal y aumentar la supervivencia del injerto al año de 50-60% a aproximadamente 80% (26).

**2.2.2.1.2. Antimetabolitos**

El micofenolato mofetilo es un derivado semisintético del ácido micofenólico, originalmente aislado del hongo *Penicillium glaucus*, mientras que el micofenolato sódico corresponde a una formulación con recubrimiento entérico del mismo metabolito activo (40,41). Ambos son inmunosupresores utilizados en combinación con ciclosporina o tacrolimus y corticosteroides en el tratamiento de mantenimiento posterior al trasplante

renal (27). El micofenolato mofetilo actúa como un profármaco que se hidroliza rápidamente a ácido micofenólico, inhibiendo selectivamente la inosina monofosfato deshidrogenasa y bloqueando la síntesis de novo de purinas, lo que reduce la proliferación de linfocitos T y B (27,28,40). Aunque terapéuticamente equivalentes, no son intercambiables por diferencias en su velocidad de absorción oral (27), y comparten efectos adversos como trastornos gastrointestinales, neutropenia, leucopenia, infecciones oportunistas y teratogenicidad (27,28,40,41).

#### 2.2.2.1.3. Inhibidores de la rapamicina

El everolimus es un derivado semisintético del sirolimus con mayor biodisponibilidad oral y pertenece al grupo de los inhibidores de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) (28,40). Su mecanismo de acción consiste en unirse a la proteína FKBP-12 e inhibir la vía mTOR, bloqueando la proliferación y activación de linfocitos T y B mediada por interleucinas (40,41). Se utiliza en la profilaxis del rechazo en trasplante renal y hepático, además presenta propiedades antiproliferativas y antitumorales, por lo que es considerado una alternativa terapéutica en pacientes trasplantados con carcinoma de células escamosas cutáneo o sarcoma de Kaposi postrasplante (28,40). El everolimus presenta menor nefrotoxicidad y menor efecto diabetogénico en comparación con los inhibidores de la calcineurina; sin embargo, puede producir hiperlipidemia, leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad y neumonitis potencialmente mortal (28,41). Asimismo, requiere monitorización terapéutica debido a su variabilidad farmacocinética y potencial de interacciones medicamentosas mediadas por CYP3A y P-glicoproteína (40,41).

#### 2.2.2.1.4. Corticoides

Los corticosteroides son agentes inmunosupresores y antiinflamatorios sintéticos, ampliamente utilizados en la terapia de inducción y mantenimiento postrasplante (28,40). Actúan mediante mecanismos genómicos directos, indirectos y no genómicos, inhibiendo mediadores proinflamatorios como NF-κB, IL-1, IL-2 e IL-6, lo que disminuye la activación de linfocitos T y la actividad de monocitos y eosinófilos (28,40,41). Su uso prolongado se asocia con efectos adversos importantes: hiperglucemia, hipertensión,

osteoporosis, infecciones oportunistas, alteraciones psiquiátricas y síndrome de Cushing (28,40).

#### 2.2.2.2. Complicaciones del tratamiento inmunosupresor

El éxito de un trasplante se evalúa principalmente a través de la supervivencia del injerto, que depende de una inmunosupresión continua. Sin embargo, una inmunosupresión prolongada puede producir diversas complicaciones, como: aumento del riesgo de infecciones en las fases temprana, intermedia o tardía después del trasplante, igualmente, los efectos adversos relacionados a los medicamentos, pudiendo ser estos, dependiendo del medicamento, disfunción renal, síndrome metabólico, neurotoxicidad y otros. (29-31).

El riesgo de infección está influenciado por la duración y la dosis del inmunosupresor además de las comorbilidades existentes. Generalmente, las infecciones surgen en la fase intermedia, mientras que, en la fase tardía, este riesgo disminuye a medida que se reduce la cantidad de inmunosupresores administrados (29). Dado que se ve afectado tanto el sistema inmunitario innato como el adaptativo, hay un riesgo aumentado de cáncer, ya que se reduce la capacidad del organismo para identificar y eliminar células cancerosas. Este riesgo variará según el tipo de agente inmunosupresor utilizado y la duración del tratamiento (29,31).

### 2.2.3. Variabilidad Intrapersonal de tacrolimus (IPV)

Tacrolimus presenta una alta IPV en sus concentraciones sanguíneas, incluso a dosis constantes. Esta variabilidad se debe principalmente de los parámetros farmacocinéticos (absorción, metabolismo y/o secreción) del fármaco, estas alteraciones pueden deberse a polimorfismo genéticos, interacciones del fármaco con otros fármacos y alimentos. Una alta IPV o un menor TTR de tacrolimus se han vinculado con un mayor riesgo de rechazo inmunomediado y peores desenlaces tras el trasplante (12).

La IPV describe fluctuaciones en sus concentraciones a una misma dosis a lo largo del tiempo en un mismo paciente. Su evaluación más común es mediante el coeficiente de variación de las concentraciones mínimas (Cmin).

El cálculo para la IPV está expresado en términos de CV (%) siguiendo este modelo (32):

$$IPV: CV (\%) = SD / \bar{x}$$

donde:

CV: Coeficiente de variación (%)

SD: Desviación estándar (ng/mL)

$\bar{x}$: Promedio de concentraciones de tacrolimus

### 2.2.4. Tiempo en Rango Terapéutico (TTR)

El TTR evalúa la estabilidad, intensidad y constancia del tratamiento. Es un método validado en terapia con warfarina y podría ser útil en trasplantes de órgano sólido. Un TTR bajo de tacrolimus se asocia con mayor riesgo de rechazo celular agudo y aparición de anticuerpos donante-específicos. Se sugiere su potencial como indicador pronóstico en trasplantes de órganos (16). Es un método que se calcula usando la fórmula de Rosendaal y asume que existe una relación lineal entre cada valor medido y luego asigna un valor específico para cada día entre las pruebas. (14,33). De esta manera se relaciona el tiempo que permanece en rango terapéutico las concentraciones sanguíneas de tacrolimus, fase a: primer y segundo mes de 10 a 15ng/ml, fase b: tercer mes a sexto mes: entre 8 a 12 ng/ml y fase c: >6 meses entre 5 a 10ng/ml) y el tiempo total evaluado de seguimiento (16,35)

El cálculo del TTR está representado de la siguiente manera:

TTR (%) = Tiempo dentro del rango terapéutico de tacrolimus / Tiempo total de seguimiento evaluado x 100.

# CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

## 3.1. Tipo de investigación

El presente trabajo fue de tipo observacional, analítico y retrospectivo, teniendo en cuenta que la recolección de datos de las historias clínicas (física y virtual) implica observación, recopilación, revisión y comparación de variables en los diferentes momentos establecidos.

## 3.2. Consideraciones éticas

La confidencialidad de la información de los pacientes estará garantizada y se utilizará con fines de investigación. La información de cada paciente se obtendrá de la historia clínica física y virtual con autorización del comité de ética, investigación y docencia del Instituto Nacional Cardiovascular, previa aprobación del proyecto de investigación ante la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, según normativas institucionales.

El presente estudio no representará algún riesgo relacionado con la salud integral de los pacientes y por ser también un estudio sin conflictos de intereses.

## 3.3. Diseño metodológico

El diseño metodológico es longitudinal retrospectivo, debido a que se va a recopilar la información de las diferentes variables de los pacientes con trasplante cardiaco realizados en el Hospital INCOR, retrospectivamente durante el periodo de tiempo establecido en el proyecto de investigación. No experimental, puesto que sólo se comparará y analizará las variables descritas de los pacientes postrasplante cardíaco del INCOR.

## 3.4. Unidad de análisis

Paciente con trasplante cardíaco en tratamiento con Tacrolimus.

## 3.5. Población de estudio

La población estará constituida por todos los pacientes adultos con trasplante cardiaco atendidos en el Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR) entre 2010 a 2025.

### 3.6. Muestra

La muestra estará constituida por conveniencia por todos los pacientes adultos con trasplante cardiaco con registros de concentraciones sanguíneos de tacrolimus desde el 2010 hasta la fecha de corte del presente año 2025 que cumplan los criterios de inclusión y exclusión descritos.

### 3.7. Criterios de selección

### 3.8. Criterios de inclusión

- Pacientes que hasta la fecha del estudio sean mayores de 18 años.
- Pacientes con trasplante cardiaco en tratamiento inmunosupresor incluyendo Tacrolimus.
- Pacientes con registro de concentraciones sanguíneos de tacrolimus.
- Todos los pacientes registrados hasta la fecha del proyecto de investigación.
- Paciente con historial de retrasplante exclusivamente cardiaco.

### 3.9. Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años con trasplante cardiaco en el INCOR.
- Pacientes con trasplante cardiaco con restricción de acceso y/o escasa información de concentraciones sanguíneos de tacrolimus y de su historial clínico físico o virtual.
- Pacientes con trasplante cardíaco cuyo tratamiento inmunosupresor incluye everolimus.
- Pacientes con trasplante dual de otro tipo de órgano sólido distinto al cardiaco.

### 3.10. Técnicas o instrumentos de recolección de datos

### 3.11. Instrumentos de recolección de datos

Se empleará una tabla en Excel de elaboración propia para registrar datos demográficos, clínicos e indicadores del presente proyecto de investigación (ver Anexo 3).

### 3.12. Procedimiento

La obtención de la información clínica del paciente con trasplante cardiaco será recolectada de la información clínica y demográfica respectiva de cada paciente como, sexo, edad, fecha y tiempo de trasplante cardiaco, estado vital, esquema terapéutico y concentraciones sanguíneos de Tacrolimus, serán recopilados en la ficha de recolección de datos, según el **anexo 1**.

Para la evaluación del primer objetivo, se realizará la comparación del TTR en pacientes con trasplante cardiaco; para ello se organizarán en dos grupos el total de pacientes con trasplante cardiaco, los cuales estarán conformados de la siguiente manera:

Grupo 1: Pacientes con trasplante cardiaco menor a 1 año

Grupo 2: Pacientes con trasplante cardiaco mayor a 1 año

Luego, se hallará el TTR individual y grupal mediante la fórmula de *Rosendaal* considerando los niveles sanguíneos seriados de Tacrolimus de cada paciente durante y posterior al primer año del trasplante. Para comparar estadísticamente las medias de TTR en los dos grupos se usará la prueba estadística Mann-Whitney U.

Respecto al segundo objetivo, se determinará la IPV en pacientes con trasplante cardiaco, empleando el coeficiente de variación porcentual (CV%) para indicar qué tan variable son los niveles de Tacrolimus en un mismo paciente y teniendo en cuenta la agrupación de los pacientes (grupo 1 y grupo 2) se calculará la media, mediana y desviación estándar de la IPV en cada grupo para realizar la comparación estadística mediante la prueba Mann-Whitney U.

Finalmente, para el tercer objetivo se determinará el impacto de la IPV sobre el TTR en los pacientes con trasplante, para ello se realizará un análisis de correlación con la prueba Spearman en ambos grupos (1 y 2) establecidos inicialmente y un análisis de regresión lineal simple, para establecer una tendencia significativa entre ambas variables siguiendo este modelo:

$$TTR = \beta o + \beta 1(IPV)$$

Donde:

βo: es la intersección (TTR cuando IPV = 0)

β1: es la pendiente (cuánto cambia el TTR por cada unidad de cambio en IPV)

### 3.13. Procesamiento de la información

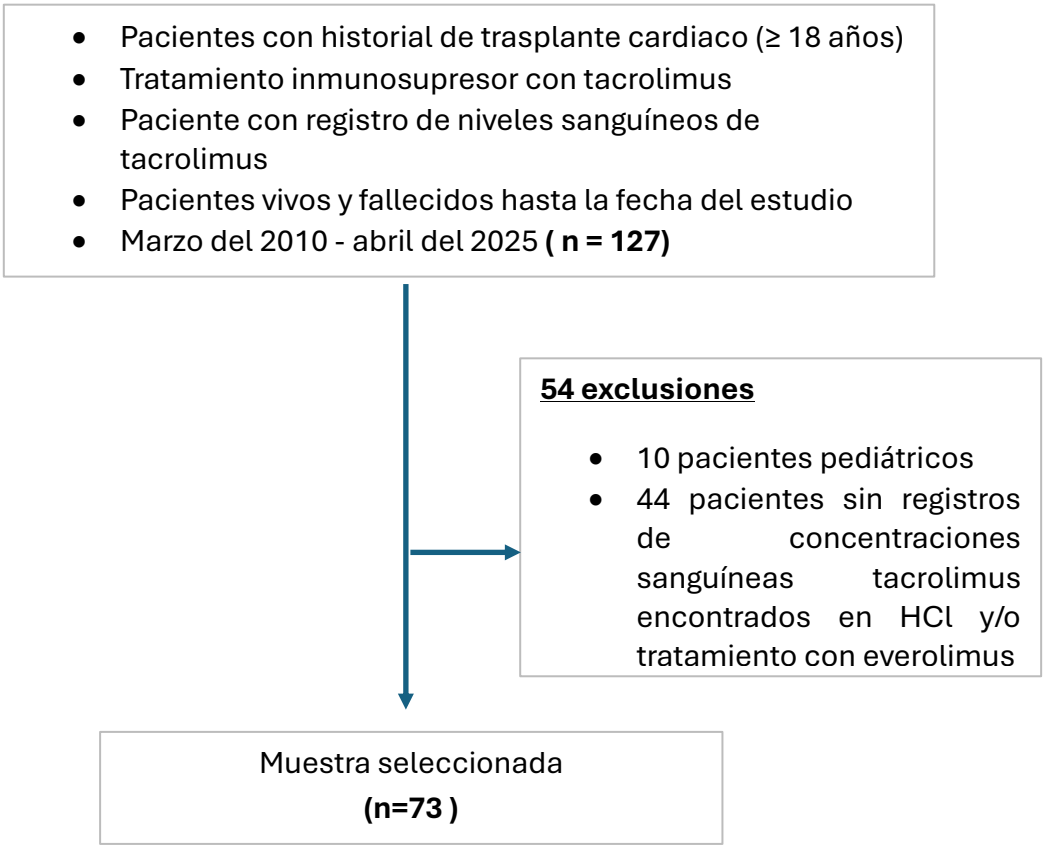
La información obtenida de las fichas de recolección de datos se registrará en hojas de cálculo de Microsoft Office – Excel V. 2018. Para el análisis estadístico se utilizará SPSS versión 26.0. Se considerará nivel significativo un valor de p inferior a 0,05.

Se determinará primero si los datos siguen una distribución normal con la prueba de Shapiro-Wilk, para comparar los datos se usará la prueba de ANOVA o Mann-Whitney U si los datos no son normales, para el cálculo del TTR se usará el método de Rosendaal y CV% para la IPV y el coeficiente de Spearman para la correlación de datos.

# CAPÍTULO IV. RESULTADOS

## 4.1. Población de pacientes

**Figura 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes, con criterios de inclusión y exclusión.**




En la figura 1, se detalla el flujo realizado para la selección de pacientes del presente estudio, quienes fueron sometidos a trasplante cardiaco y estuvieron con tratamiento inmunosupresor incluyendo tacrolimus como tratamiento de primera línea. De 127 pacientes identificados desde marzo de 2010 hasta abril 2025, se realizaron 54 exclusiones, entre ellos por ser pacientes pediátricos y otros que no contaron con registros de niveles sanguíneos de tacrolimus en sus HCl, obteniendo finalmente un total de 73 pacientes como muestra seleccionada para realizar el presente estudio. De esta manera, del total de la muestra seleccionada se distribuyeron los 73 pacientes dos grupos, grupo 1 (n=43) y grupo 2 (n=56), teniendo en cuenta que varios de estos pacientes disponían

concentraciones sanguíneos de tacrolimus tanto en el primer año, así como posterior a este, para los posteriores análisis.

**Tabla 1. Características de los pacientes postrasplante cardiaco**

| Variable | Indicador | Unidad de medida | valor |
|---|---|---|---|
| Edad | años | media ± DS | 47.92 ± 13.94 |
| Sexo | masculino | n (%) | 48.0 (65.75%) |
| | femenino | n (%) | 25.0 (34.25%) |
| Peso | Promedio (kg) | media ± DS | 65.0 ± 9.54 |
| Estado vital de pacientes | vivos | n (%) | 64.0 (87.67%) |
| | fallecidos | n (%) | 9.0 (12.33%) |
| Años postrasplante cardiaco | <1 año | n (%) | 6.0 (8.22%) |
| | 1-5 años | n (%) | 27.0 (36.99%) |
| | 6-10 años | n (%) | 22.0 (30.14%) |
| | >10 años | n (%) | 18.0 (24.66%) |

**Tabla 2. Características de las concentraciones sanguíneos de tacrolimus**

| **Variable** | **Grupo 1: TC < 1 año (n=281)** | **Grupo 2: TC > 1año (n=251)** | **Valor p*** |
|---|---|---|---|
| Concentración sanguínea de tacrolimus (ng/ml) | 11.40 (7.25-14.90) | 8.38 (5.89-11.00) | $6.45 \times 10^{-10}$ |
| TTR (%) | 35.14 (13.27-53.19) | 62.80 (46.09-76.73) | $2.20 \times 10^{-6}$ |
| IPV | 42.36 (34.68-55.26) | 32.16 (20.42-52.34) | 0.0182 |

*Prueba de U de Mann-Whitney

La tabla 1, representa las características de los 73 pacientes postrasplante cardiaco, quienes tuvieron una edad promedio de 47.92 ± 13.94 años y un peso medio de 65.0 ± 9.54 kg predominando el sexo masculino (65.75 vs 34.25). Se consideraron para el presente estudio tanto pacientes vivos (87.67%), la mayoría, como aquellos pacientes

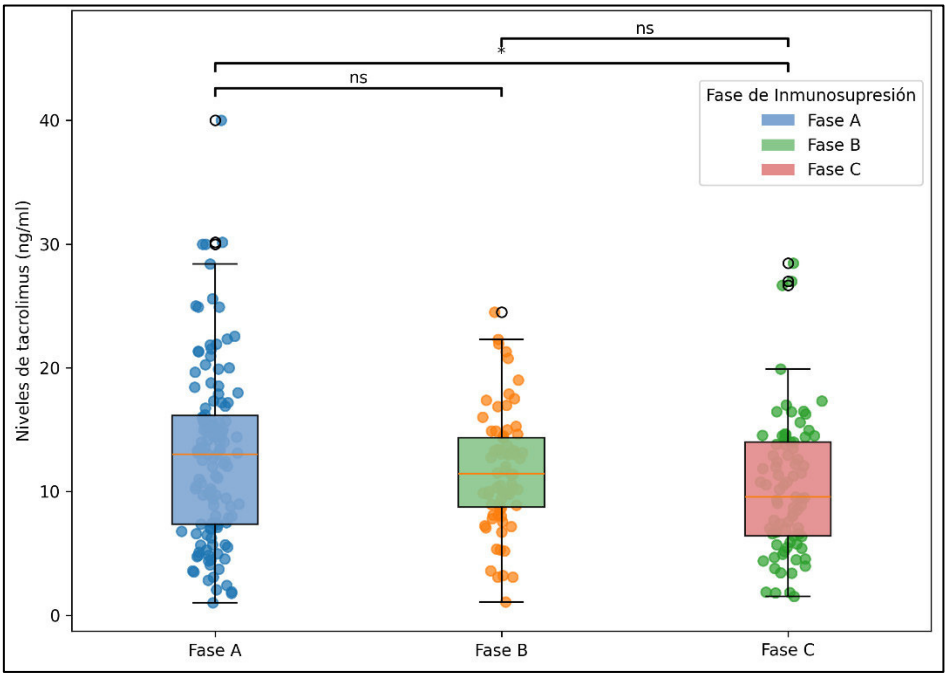
fallecidos (12.33%) por que disponían registros de concentraciones sanguíneos de tacrolimus necesarios para el estudio.

Con respecto al tiempo transcurrido desde su trasplante cardiaco, la mayoría de los pacientes fueron distribuidos en grupos de: 1 a 5 años (36.99%), de 6 a 10 años (30.14%), luego aquellos mayores a 10 años (24.66%) y menores de 1 año (8.22%). El **anexo 2** dispone la información detallada.

Se presenta también en la tabla 2, las características de los niveles sanguíneos de tacrolimus, habiendo una gran diferencia significativa ($p=6.45 \times 10^{-10}$) entre los valores de los pacientes con menos a 1 año postraplante cardiaco y aquellos con más de 1 año, en los anexos del 3 al 6 se dispone de la información detallada. Así mismo, se visualiza una marcada diferencia entre los valores del porcentaje de TTR ($p=2.20 \times 10^{-6}$) y los valores de la variabilidad intrapersonal (IPV) (p=0.0182) en ambos grupos, confirmándose la disparidad que existe en la distribución de los niveles sanguíneos de tacrolimus a lo largo del tiempo postrasplante cardiaco.

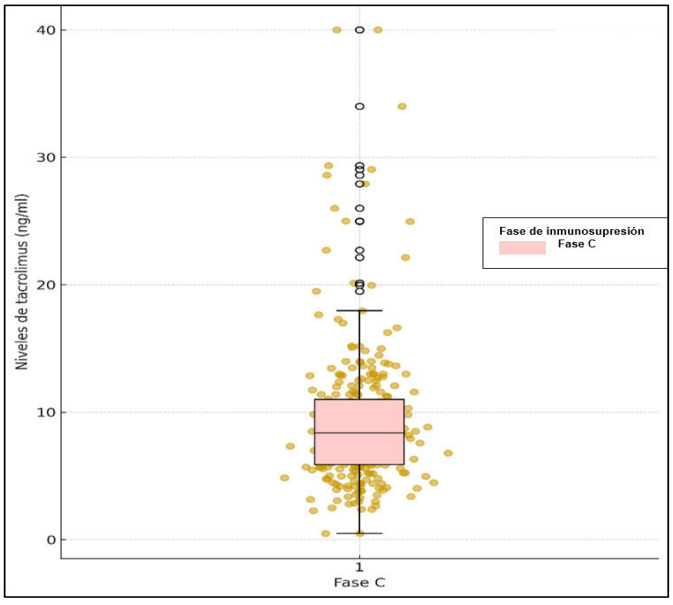
### 4.2. Distribución de las concentraciones sanguíneos de tacrolimus

**Figura 2. Concentraciones sanguíneos de tacrolimus de pacientes menor a 1 año postrasplante cardiaco**



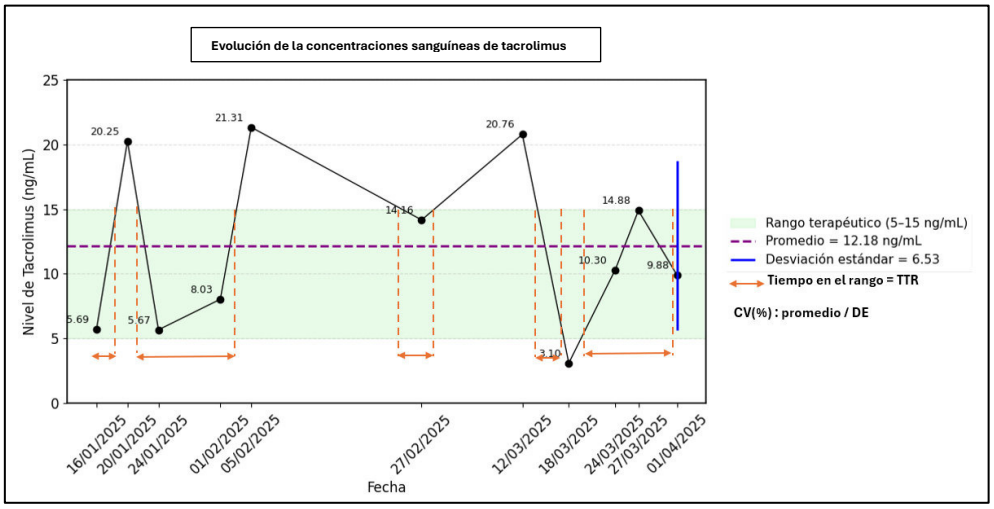
La figura 2, muestra la comparación de la distribución de las concentraciones sanguíneos de tacrolimus en las distintas fases de inmunosupresión establecidos según protocolo, las cuales son sometidos los pacientes postrasplantes cardiaco durante el primer año. En la primera fase A (n=126) se muestra una mediana superior 13.00 RIC (7.35-16.15) en comparación con la fase C (n=81), mediana de 9.57 RIC (6.40-14.00). La prueba de Mann-Whitney indicó una diferencia estadísticamente significativa (p=0.01, r=0.17). Esto demuestra la tendencia que existe en la reducción real consistente en la práctica clínica esperada de los niveles sanguíneos tacrolimus conforme avanza el primer año postrasplante cardiaco. No se encontraron diferencias entre fases contiguas (A-B) y (B-C), fase B (n=74) mediana 11.45 RIC (8.74-14.36). Adicionalmente, se visualiza que, en la dispersión de los valores entre fases se alcanzan Cp. máx. de tacrolimus hasta 40ng/ml y Cp. min. de 1.00 ng/mL, reflejando la gran variabilidad existen en este fármaco durante el primer año postrasplante cardiaco.

**Figura 3. Concentraciones sanguíneos de tacrolimus de pacientes mayor a 1 año postrasplante cardiaco**




La figura 3, demuestra la dispersión de los valores de la fase C (n=251) 8.38ng/ml RIC (5.89-11.00) con una tendencia esperada hacia niveles más estables conforme avanza el periodo postrasplante cardiaco más de 1 año. La amplitud de rango (0.5–40.0 ng/mL) evidencia la gran variabilidad farmacocinética la cual puede persistir en el transcurrir del tiempo.

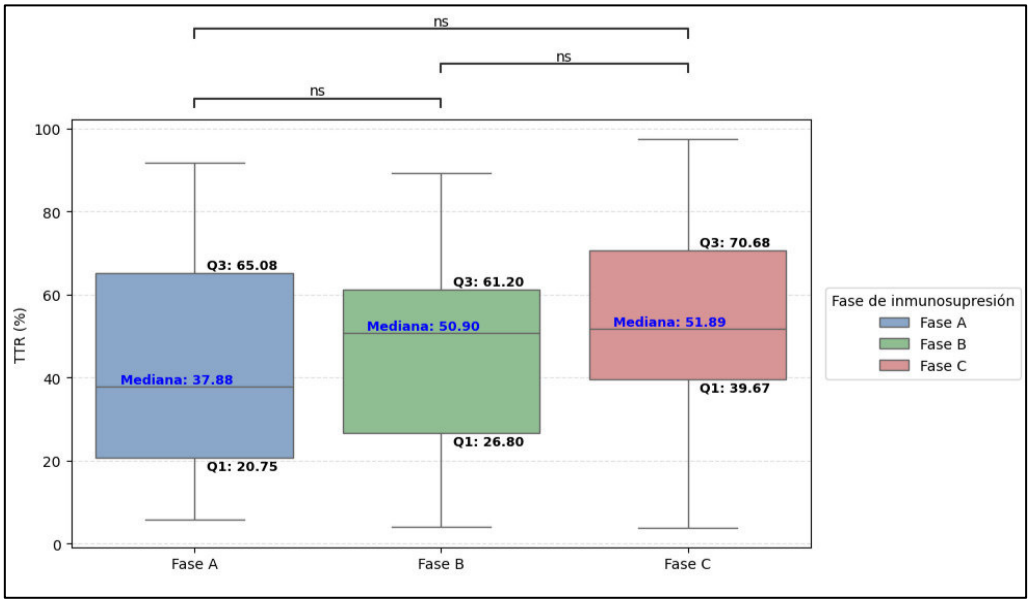
**Figura 4. Esquematización del cálculo de TTR e IPV de las concentraciones sanguíneos de tacrolimus de un paciente aleatorio**




La figura 4, esquematiza las diversas Cp. de tacrolimus realizadas en un paciente "x" del estudio, durante el tiempo posterior al trasplante cardiaco. Las líneas naranjas demuestran la fracción (porcentaje) en las que las Cp. permanecen dentro del rango terapéutico del tacrolimus a lo largo del tiempo, representado como TTR, y la dispersión entre las Cp. fuera de rango terapéutico, representada como la IPV (CV%).

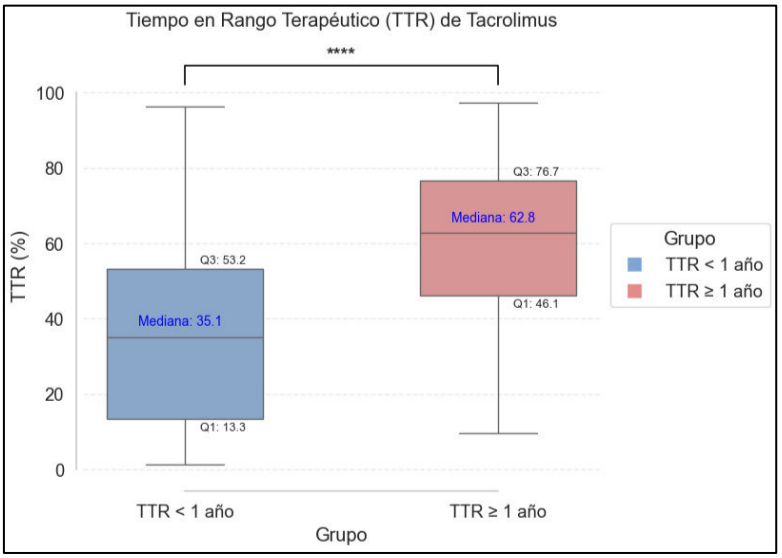
### 4.3. Niveles de TTR en paciente con menor y mayor a 1 año postrasplante cardiaco

**Figura 5. Comparación de niveles de TTR por fase de inmunosupresión**



La figura 5 muestra el análisis del TTR de las Cp. de tacrolimus en las 3 fases de inmunosupresión de paciente con menos de un año postrasplante cardiaco. Aunque estos resultados no alcanzan significancia estadística, se refleja la variabilidad esperada. La fase A (n=36) mostró la mediana más baja 37.88% (20.76-65.08) lo cual es esperado en esta fase por la gran variabilidad farmacocinética, cambios en las dosis, inestabilidades fisiológicas, etc. En la fase B (n=33) y C (=29) se encontraron niveles de TTR con tendencia a estabilizarse, 50.9% RIC (26.8-61.2) y 51.89% RIC (39.67-70.68), respectivamente.

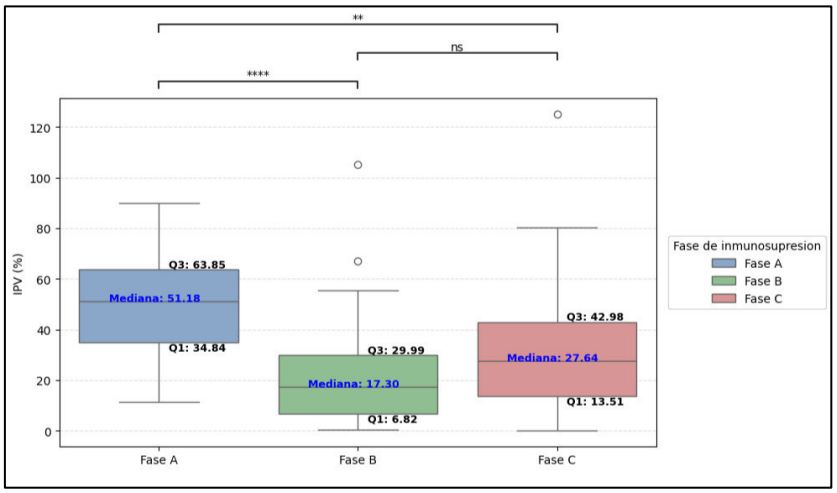
**Figura 6. Esquematización de niveles de TTR en pacientes de menor y mayor a 1 año postrasplante cardiaco**




El análisis del TTR en la figura 6 demostró diferencias significativas ($p= 2.20 \times 10^{-6}$, r= 0.47) en los dos periodos de tiempo establecidos, Grupo 1(n=43): 35.14% RIC (13.27-53.19), Grupo 2 (n=56): 62.8% RIC (46.09-76.73) estos hallazgos nos permiten evaluar la estabilidad farmacocinética en función del tiempo transcurrido desde el trasplante cardiaco.

### 4.4. Análisis de IPV en pacientes con menor y mayor a 1 año postrasplante cardiaco

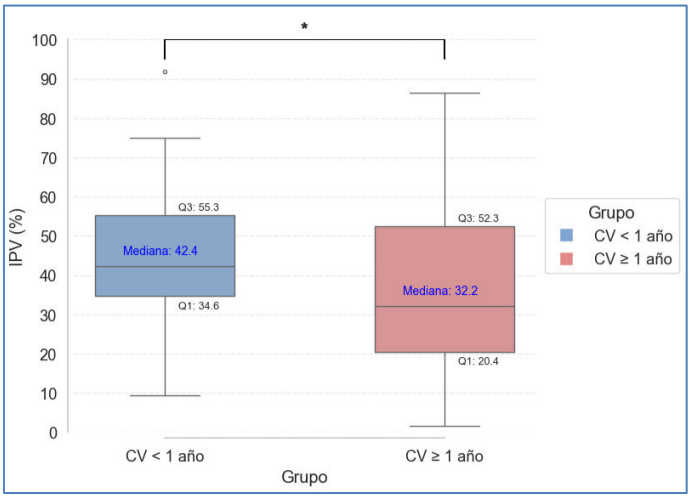
**Figura 7. Comparación del IPV por fase de inmunosupresión**




La figura 7 muestra el análisis del IPV de las Cp. de tacrolimus en las 3 fases de inmunosupresión de paciente con menos de un año postrasplante cardiaco.

En la fase A (n=36), se presentó la mayor IPV 51.18% RIC(34.84-63.85), reflejando la marcada inestabilidad de las Cp. en los 3 primeros meses de trasplante cardiaco donde intervienen diversos factores farmacológicos, así como fisiológicos. Además, se identificó una diferencia estadísticamente significativa con la fase B (n=33) (p=0.00005, r=0.5) y la fase C (n=29) (p=0.0029, r=0.37). Esto confirma la reducción significativa de la variabilidad intrapersonal durante el primer año comparado con la fase A. En el **anexo 7** se dispone información detallada de los niveles de TTR e IPV.

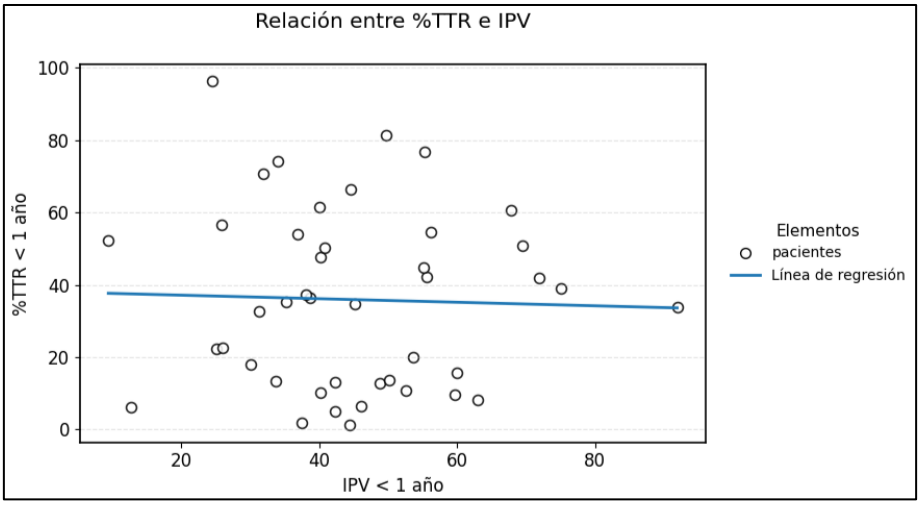
**Figura 8. Esquematización de niveles de IPV en pacientes de menor y mayor a 1 año postrasplante cardiaco**



El análisis de IPV en la figura 8 demostró diferencias significativas (p=0.018, r= 0.23) en los dos periodos de tiempo establecidos, Grupo 1 (n=43): 42.36% RIC (34.64-55.26), Grupo 2 (n=56): 32.16% RIC (20.42-52.34), estos hallazgos confirman que el primer año postrasplante cardiaco es un periodo de alta inestabilidad en los Cp. de tacrolimus reflejando una IPV mayor.

### 4.5. Análisis de correlación y regresión de IPV y TTR

**Figura 9. Correlación de TTR e IPV de pacientes menor a 1 año postrasplante cardiaco**

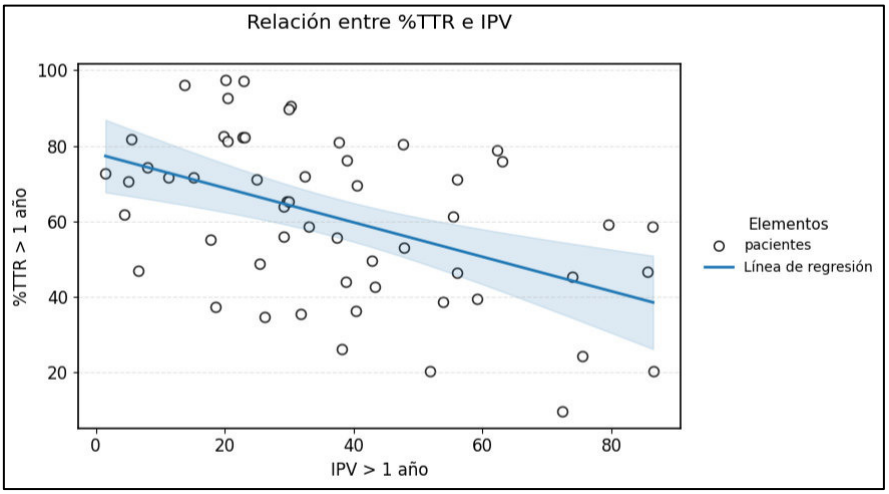



La figura 9 evaluó la relación del TTR e IPV de tacrolimus del Grupo 1 (n=43), con el fin de determinar si la fluctuación intraindividual del fármaco influye en la proporción de TTR, encontrándose los siguientes resultados:

En la correlación no paramétrica (prueba de Spearman), no se observó una asociación sistemática entre el TTR e IPV en este grupo (p=0.757, rho: -0.048). De la misma forma, en el modelo de regresión lineal la pendiente negativa indica una tendencia mínima hacia menor TTR conforme aumenta el IPV; sin embargo, esta tendencia no es estadísticamente relevante.

El coeficiente de determinación ($R^2$ = 0.0010 y m=-0.049) nos confirma que no existe relación lineal entre ambas variables; el IPV no predice el TTR, este comportamiento probablemente depende de otros factores clínicos.

**Figura 10. Correlación de TTR e IPV de pacientes mayores a 1 año postrasplante cardiaco**




La figura 10 evaluó la relación del TTR e IPV de tacrolimus del Grupo 2 (n=56), con el fin de determinar si la fluctuación intraindividual del fármaco influye en la proporción de TTR, encontrándose los siguientes resultados:

En la correlación no paramétrica (prueba de Spearman), existe una correlación negativa moderada y estadísticamente significativa en este grupo entre el TTR y el IPV (p=0.00025, rho: -0.469), indicando que a mayor IPV de tacrolimus, menor es el tiempo que los pacientes permanecen dentro del rango terapéutico. El coeficiente de determinación y la pendiente negativa ($R^2$ = 0.228, m= -0.455) indica que, por cada incremento unitario en el IPV, el TTR disminuye alrededor de 0.45%, esto representa un efecto relevante.

Esto confirma que, en pacientes con más de un año postrasplante, la variabilidad intrapersonal es un predictor significativo del TTR y marcador útil para identificar a los pacientes con peor control terapéutico posterior al primero año de trasplante cardiaco

## CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

El presente estudio es uno de los primeros con enfoque directo en el análisis de la variabilidad intrapersonal y el tiempo de rango terapéutico del tacrolimus en pacientes con trasplante cardiaco a nivel nacional. Respecto a las características demográficas como se aprecia en la figura 1, el Instituto Nacional Cardiovascular – INCOR realizó un total de 127 trasplantes cardiacos desde el año 2010 hasta el año 2025; sin embargo, tras excluir a 54 pacientes, quedaron 73 que cumplieron los criterios de inclusión para el presente estudio. Con relación las características clínicas, la distribución de las concentraciones sanguíneos de tacrolimus, se observó que durante los primeros meses postrasplante (fase A) prevalecieron los valores más elevados y de mayor dispersión, con una mediana de 13.00 ng/mL RIC (7.35-16.15) y un máximo de hasta 40 ng/mL, mientras que hacia la fase C (>1 año) esta tendencia se redujo y estabilizó 8.38 ng/mL RIC (5.89-11.00; p=0.01). Este comportamiento es coherente con lo descrito por Chang et al., quienes señalan que en trasplante cardiaco los niveles valle objetivo de tacrolimus son más altos inmediatamente después del trasplante y se reducen de forma gradual con el tiempo (25), así como con Gueta et al., quienes reportaron concentraciones medias similares entre pacientes (12.7±2.9) pese a diferencias notorias en su dispersión, sugirieren que la variabilidad es lo que distingue la estabilidad farmacocinética del tacrolimus en esta población (20).

Respecto al primer objetivo específico en el cual se comparó el TTR durante el primer año postrasplante y en los años posteriores, la figura 5 muestra los resultados obtenidos en el grupo 1, donde no se evidenció diferencia estadísticamente significativa del TTR entre las tres fases de inmunosupresión durante el primer año, aunque se visualizó una tendencia a la estabilización de los valores hacia la fase C. Ensor et al. (2018) calcularon que un TTR bajo (especialmente <30%) se asoció con mayor riesgo de rechazo agudo, infección y mortalidad, mientras que cada incremento del 10% en el TTR redujo significativamente la probabilidad de rechazo (OR 0.81), rechazo severo (OR 0.64) y muerte (OR 0.48) al año, evidenciando que la calidad del control terapéutico durante los primeros 12 meses es un determinante clave de los desenlaces clínicos (15). En nuestro estudio se obtuvieron niveles bajos de TTR durante las primeras etapas postrasplante cardiaco, mediana 37.88% RIC (20.76-65.08), sin embargo, Baker et al. (2019) mencionan que el TTR 34.9% RIC (22.9–49.1) no fue un marcador útil para desenlaces

clínicos durante los primeros 30 días postrasplante cardiaco, resaltando que en ese periodo la farmacocinética del tacrolimus es inherentemente inestable (36). La figura 6, por su parte, muestra una diferencia estadísticamente significativa en la comparación de los valores de TTR entre los grupos 1 y 2 ($p=2.20\times10^{-6}$), lo que permite analizar cómo varía la estabilidad farmacocinética conforme avanza el tiempo postrasplante cardiaco. Estos resultados evidencian que durante el primer año los pacientes presentan un menor control terapéutico y mayor dificultad para mantenerse dentro del rango objetivo de tacrolimus, mientras que después de ese periodo el comportamiento farmacocinético tiende a ser más estable y predecible. Song et al. (2019) evaluaron que, durante el primer año postrasplante, un TTR ≥78% constituye el umbral crítico asociado con mejores desenlaces clínicos, ya que los pacientes con TTR <78% presentaron mayor riesgo de rechazo agudo, infección, pérdida del injerto y mayor mortalidad, demostrando que la calidad del control terapéutico durante los primeros 12 meses es determinante para la estabilidad inmunológica a largo plazo (16). De igual forma, Scott et al. (2019) demostraron que durante los primeros 12 meses postrasplante de órgano sólido, el TTR ≥ 40% se comportó como un predictor más robusto para predecir resultados clínicos favorables a comparación de valores de TTR <40%. En nuestro estudio, el TTR durante el primer año fue de 35.14% RIC (13.27-53.19), un valor muy por debajo del umbral, pero esperado, considerando la inestabilidad propia del periodo postrasplante cardiaco, a diferencia de la etapa posterior al año, que resultó más estable.

Respecto al segundo objetivo en el cual se determinó la IPV de tacrolimus en el primer año postrasplante y en los años posteriores, la figura 7 muestra que en la primera fase de inmunosupresión prevalece un valor elevado de IPV de 51.18% RIC (34.84-63.85), con diferencia estadísticamente significativa respecto a las fases B (p=0.00005) y C (p=0.0029). Kim et al. (2023) evaluaron la IPV entre los 6 y 12 meses, identificando un IPV ≥26.5% en trasplantes de órgano sólido como punto de corte asociado significativamente con nefrotoxicidad por tacrolimus en la biopsia del primer año. La figura 8 reafirma que el primer año posterior al trasplante cardíaco constituye una fase de marcada inestabilidad farmacocinética, caracterizada por una IPV significativamente más elevada de 42.36% RIC (34.64-55.26), en comparación con el grupo mayor a 1 año con un valor de 32.16% RIC (20.42-52.34) (p=0.018) en el cual este valor se estabiliza. Morais et al. (2023) señalan que la IPV es un predictor relevante de desenlaces adversos

en múltiples tipos de trasplante; en trasplante cardiaco específicamente, la IPV elevada durante el primer año se ha asociado con mayor riesgo de rechazo a partir del mes 12, aunque no se dispone de evidencia sólida respecto a mortalidad o toxicidad, lo que refleja la limitada cantidad de estudios específicos en este órgano (12). Además, Albilal et al. (2023) reportaron un IPV de 49.57% en el grupo de alta variabilidad, asociado a niveles subterapéuticos y a un incremento significativo de efectos adversos, aunque no a rechazo ni infecciones (11). De forma similar, Schumacher et al. (2021) consideran que la IPV constituye un marcador robusto particularmente después del primer año postrasplante, mientras que dentro de los primeros meses no se ha encontrado asociación consistente, probablemente por los cambios en el estado del paciente y regímenes de medicación variables (10).

Respecto al tercer objetivo en donde analizó la correlación y regresión entre IPV y TTR, la figura 9 muestra la ausencia de una relación significativa entre ambas variables en el grupo 1 ($p=0.757$), lo que indica que durante el primer año postrasplante cardíaco la IPV del tacrolimus no constituye un determinante del TTR. Song et al. (2022) demostraron que un TTR bajo (mediana 45.3%) se asoció con un riesgo significativamente mayor de eventos adversos, mientras que los indicadores tradicionales de variabilidad (IPV) no mostraron asociación significativa con dichos desenlaces, reforzando que durante el primer año el TTR es un marcador más sensible que la IPV para predecir complicaciones tempranas (17). Esto refuerza nuestros resultados, en el sentido de que la capacidad del paciente para mantenerse dentro del rango terapéutico depende de otros factores clínicos (adherencia, interacciones medicamentosas, función renal, inflamación, ajustes de dosis, etc.) más que de la IPV propiamente en el primer año. De forma similar, Barreda et al. (2022), calcularon el TTR entre los meses 3 y 12 postrasplante y demostraron que un valor bajo en ese periodo se asocia de forma significativa con peores desenlaces clínicos, siendo un predictor más poderoso que la variabilidad aislada o los niveles sanguíneos promedio (18) como Martínez et al. (2018), que en su estudio de trasplante cardiaco, hallaron que un valor TTR <40% durante el primer año sí es un predictor clave de rechazo y mortalidad (45.9% vs 56.5%; $p=0.021$) y está asociado a más de cuatro veces el riesgo de rechazo (HR 4.31) (37); sin embargo en nuestros resultados no se apreció una asociación sistemática del TTR ni del IPV durante el primer año. Por otro lado, la figura 10 nos evidenció una asociación negativa de magnitud moderada y estadísticamente

significativa entre ambas variables en el grupo 2 (p=0.00025), indicando que un incremento en la IPV se asocia con una reducción del TTR; el modelo de regresión lineal muestra una pendiente negativa significativa. Esto demuestra que, en pacientes con más de un año postrasplante cardiaco, la IPV constituye un predictor significativo del TTR y un marcador útil para identificar a quienes presentan mayor riesgo de control terapéutico subóptimo. Cheng et al. (2025) demostraron que tanto la IPV como el TTR son marcadores pronósticos valiosos, una IPV ≥25.6% se asoció a mayor duplicación de creatinina y mayor rechazo a 1 año, mientras que un TTR <81.1% predijo disfunción del injerto y mayor riesgo de falla del injerto, evidenciando que mayor IPV se relaciona con menor TTR (38). En la misma línea, Adie et al. (2021) y Gueta et al. (2018) mostraron que tanto el TTR en un etapa temprana como la IPV en etapas posteriores son determinantes clave del riesgo de rechazo en trasplante cardíaco, un TTR alto de 72% en los primeros 6 meses reduce el rechazo a largo plazo, mientras que entre 3 y 12 meses un IPV ≥28.8% incrementa más de ocho veces el rechazo tardío, asociado a mayor tiempo en niveles subterapéuticos (77.8% vs. 36.1%) (18,20). Ambos estudios refuerzan que la estabilidad farmacocinética del tacrolimus condiciona de manera decisiva los desenlaces inmunológicos posteriores, tal como se observa en nuestros resultados, en los que el TTR disminuye en la medida en que la IPV se incrementa. Adicionalmente, la revisión de Coste et al. (2022) evidenciaron que una IPV elevada de tacrolimus, es un marcador consistente de rechazo, complicaciones y menor supervivencia en trasplante de hígado, corazón y páncreas, especialmente cuando supera 35–40%; en el caso de trasplante de corazón específicamente, la variabilidad entre 3–12 meses predice rechazo tardío cuando la IPV es ≥28.8%, mientras que el TTR temprano resulta menos útil por la inestabilidad inicial, y la combinación de TTR bajo (<40%) con IPV alto (>44%) identifica un peor pronóstico al paciente (32), así como, Schumacher et al. (2021) menciona que el TTR aporta información complementaria al IPV, especialmente cuando el CV% es elevado, por lo que su integración conjunta constituye una estrategia más sensible para la estratificación de riesgo y la optimización del monitoreo farmacoterapéutico del tacrolimus (10).

Finalmente, los hallazgos de nuestro estudio confirman que la estabilidad farmacocinética del tacrolimus en paciente con trasplante cardiaco constituye un determinante crítico, especialmente durante el primer año postrasplante, periodo en el que un valor de TTR reducido y una mayor IPV reflejan fluctuaciones más pronunciadas en la exposición al

fármaco. Asimismo, nuestros resultados aportan evidencia novedosa en trasplante cardiaco, al demostrar que la IPV adquiere mayor relevancia clínica en fases tardías, al comportarse como predictor significativo del TTR del tacrolimus. En conjunto, estos hallazgos respaldan la necesidad de incorporar el monitoreo integrado del TTR y la IPV como parte del seguimiento farmacoterapéutico rutinario, lo que permitiría identificar oportunamente a los pacientes con mayor riesgo de control farmacoterapéutico inadecuado y optimizar el manejo de su tratamiento con tacrolimus

.

# CAPITULO VI. CONCLUSIONES

- Se pudo determinar que los pacientes postrasplante cardiaco presentaron altas fluctuaciones en las concentraciones sanguíneos de tacrolimus a lo largo de las fases de inmunosupresión postrasplante cardiaco.

- Se evidenció que el TTR de tacrolimus durante el primer año postrasplante cardiaco fue significativamente menor, 35.1% (13.27-53.19), en comparación con los demás años postrasplante cardiaco, 62.8% (46.09-76.73) ($p=2.20\times10^{-6}$).

- Se determinó que la IPV de los niveles sanguíneos de tacrolimus durante el primer año postrasplante cardiaco fue significativamente mayor, 42.36% (34.64-55.26), en relación con los demás años postrasplante cardiaco, 32.16% (20.42-52.34) ($p=0.0182$).

- Se evidenció que la IPV no ejerce un impacto significativo sobre el TTR durante el primer año postrasplante cardiaco ($p=0.757$); sin embargo, en los años posteriores se evidenció una correlación negativa, moderada y estadísticamente significativa entre ambas variables ($p=0.00025$).

## CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Arora S, Attawar S. Current status of cardiac transplantation in the 21st century. Indian J Clin Cardiol. 2022 jun;3(2):94-102.

2. Polo-Lecca GDC, Soplopuco-Palacios FR, Alarco-León WA, Aguirre-Zurita ON, Aguilar-Carranza C, Villarroel-Villa RE, et al. Características epidemiológicas de receptores de trasplante cardiaco en el Perú, 2010-2020. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2021 Dec;2(4):233-9.

3. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander K, Baker WL, Bosak K, Breathett K, et al. HF STATS 2024: Heart failure epidemiology and outcomes statistics. J Card Fail. 2024 Sep; [Epub ahead of print].

4. Ferraz DLM, Cunha CBC, Figueira FAMS, Silva ITC, Monteiro VS, Carneiro RMD, et al. Survival analysis in adult heart transplantation: experience from a Brazilian single center. Braz J Cardiovasc Surg. 2024;39(5): e20230394.

5. Borzani GR, Poltronieri NVG, Damiani BB, Simonetti SH. Prevalent complications in heart transplantation: a retrospective cohort analysis. Braz J Transplant. 2024 May 22;27(1):e2024.

6. Ong SC, Gaston RS. Thirty Years of Tacrolimus in Clinical Practice. Transplantation. marzo de 2021;105(3):484-95.

7. Katabathina V, Menias CO, Pickhardt P, Lubner M, Prasad SR. Complications of Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation. Radiol Clin North Am. marzo de 2016;54(2):303-19.

8. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Guía farmacoterapéutica y de actuación farmacéutica en trasplante de órgano sólido - Proyecto JunTOS [Internet]. Madrid: SEFH; 2023 [citado 9 de abril de 2025].

9. Chu A, Bianchi C. Therapeutic problems associated with organ transplantation: liver, kidney and heart. Anaesth Intensive Care Med. junio de 2024;25(6):424-31.

10. Schumacher L, Leino AD, Park JM. Tacrolimus intrapatient variability in solid organ transplantation: a multiorgan perspective. Pharmacotherapy. 2021 Jan;41(1):103-18.

11. Albilal S, Shawaqfeh MS, Albusaysi S, Fetyani L, Alnashmi F, Alshehri SD, et al. Tacrolimus Trough Level Variation and Its Correlation to Clinical Outcomes and Consequences in Solid Organ Transplantation. Transpl Res Risk Manag. 8 de agosto de 2023;15:1-11.

12. Morais MC, Soares ME, Costa G, Guerra L, Vaz N, Codes L, et al. Impact of tacrolimus intra-patient variability in adverse outcomes after organ transplantation. World J Transplant. 18 de septiembre de 2023;13(5):254-63.

13. Kim H, Han A, Ahn S, et al. Association of high intra-patient variability in tacrolimus exposure with calcineurin inhibitor nephrotoxicity in kidney transplantation. Sci Rep. 2023;13:16502.

14. Davis S, Gralla J, Klem P, Stites E, Wiseman A, Cooper JE. Tacrolimus intrapatient variability, time in therapeutic range, and risk of de novo donor-specific antibodies. Transplantation. 2020 Apr;104(4):881-7.

15. Ensor CR, Iasella CJ, Harrigan KM, Morrell MR, Moore CA, Shigemura N, et al. Increasing tacrolimus time-in-therapeutic range is associated with superior one-year outcomes in lung transplant recipients. Am J Transplant. 1 de junio de 2018;18(6):1527-33.

16. Song T, Yin S, Jiang Y, Huang Z, Liu J, Wang Z, et al. Increasing time in therapeutic range of tacrolimus in the first year predicts better outcomes in living-donor kidney transplantation. Front Immunol. 2019 Dec 20;10.

17. Song W, Lao Q, Hu J, Li D, Du Y, Zhu H. Lower tacrolimus time in therapeutic range is associated with inferior outcomes in adult liver transplant recipients. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2023; 132(1): 51-59.

18. Barreda P, Cañamero L, Boya M, García-Saiz MDM, Valero R, Belmar L, et al. Lower Time in Therapeutic Range Relates to a Worse Kidney Graft Outcome. Transplant Proc. 1 de noviembre de 2022;54(9):2446-9.

19. Adie SK, Bitar A, Konerman MC, Dorsch MP, Andrews CA, Pogue K, et al. Tacrolimus time in therapeutic range and long-term outcomes in heart transplant recipients. Pharmacotherapy. febrero de 2022;42(2):106-11.

20. Gueta I, Markovits N, Yarden-Bilavsky H, Raichlin E, Freimark D, Lavee J, et al. High tacrolimus trough level variability is associated with rejections after heart transplant. Am J Transplant. 1 de octubre de 2018;18(10):2571-8.

21. Chrysakis N, Magouliotis DE, Spiliopoulos K, Athanasiou T, Briasoulis A, Triposkiadis F, et al. Heart Transplantation. J Clin Med. 18 de enero de 2024;13(2):558.

22. Mangini S, Alves BR, Silvestre OM, Pires PV, Pires LJT, Curiati MNC, et al. Heart transplantation: review. Einstein São Paulo. junio de 2015;13(2):310-8.

23. Bounader K, Flécher E. End-stage heart failure: The future of heart transplant and artificial heart. Presse Médicale. marzo de 2024;53(1):104191.

24. Fuchs M, Schibilsky D, Zeh W, Berchtold-Herz M, Beyersdorf F, Siepe M. Does the heart transplant have a future? Eur J Cardiothorac Surg. 1 de junio de 2019;55(Supplement_1):i38-48.

25. Chang DH, Youn JC, Dilibero D, Patel JK, Kobashigawa JA. Heart Transplant Immunosuppression Strategies at Cedars-Sinai Medical Center. Int J Heart Fail. 2021;3(1):15.

26. Nelson J, Alvey N, Bowman L, Schulte J, Segovia MC, McDermott J, et al. Consensus recommendations for use of maintenance immunosuppression in solid organ transplantation: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society of Transplantation, and the International Society for Heart and Lung Transplantation. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. agosto de 2022;42(8):599-633.

27. BC Transplant**.** Medication guidelines for solid organ transplants [Internet]. AMB.03.007 Rev11. 2021 [citado 9 de abril de 2025].

28. Claeys E, Vermeire K. Immunosuppressive drugs in organ transplantation to prevent allograft rejection: Mode of action and side effects. J Immunol Sci. 1 de noviembre de 2019;3(4):14-21.

29. Amaeshi LC. Navigating Through the Complications of Chronic Immunosuppression in Transplant Patients. Ann Intern Med Clin Cases. 1 de octubre de 2022;1(8): e220940C.

30. Friedman SB. Immunosuppression after cardiac transplantation: what is the best approach? Sci J Lander Coll Arts Sci. 2023;17(1):98-106.

31. Ruiz R, Kirk AD. Long-Term Toxicity of Immunosuppressive Therapy. En: Transplantation of the Liver. Elsevier; 201. p. 1354-63.

32. Coste G, Lemaitre F. The Role of Intra-Patient Variability of Tacrolimus Drug Concentrations in Solid Organ Transplantation: A Focus on Liver, Heart, Lung and Pancreas. Pharmaceutics. 8 de febrero de 2022;14(2):379.

33. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost. 1993;69:236-9.

34. Rice JM. Immunosuppression. En: Baan RA, Stewart BW, Straif K, editores. Tumour Site Concordance and Mechanisms of Carcinogenesis [Internet]. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2019 [citado 28 de octubre de 2024].

35. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, Azeka E, Colvin M, DePasquale E, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 1 de mayo de 2023;42(5): e1-141.

36. Baker WL, Steiger S, Martin S, Patel N, Radojevic J, Darsaklis K, et al. Association between time-in-therapeutic tacrolimus range and early rejection after heart transplant. *Pharmacotherapy*. 2019;39(5):609-613.

37. Martinez B, Baker WL, Kutzler H, Patel N, Radojevic J, Darsaklis K, et al. Time in therapeutic tacrolimus range predicts 1-year clinical rejection and survival after orthotopic heart transplantation. *J Card Fail*. 2018;24(8 Suppl):S30.

38. Cheng CY, Wang HY, Liou JH, Tsai SF. The predictive value of tacrolimus intrapatient variability and time in therapeutic range for renal transplant outcomes. *Ren Fail*. 2025;47(1):2549395.

39. González-Vílchez F, Crespo-Leiro MG, Delgado-Jiménez J, Pérez-Villa F, Segovia-Cubero J, Díaz-Molina B, et al. Impact of intrapatient blood level variability of calcineurin inhibitors on heart transplant outcomes. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(??):1-12.

40. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.

41. Katzung BG. Farmacología básica y clínica. 14a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019 [citado 2026 mayo 01].

## CAPÍTULO VIII. ANEXOS

### Anexo 1. Tabla de recolección de datos

| | |
|---|---|
| **DATOS DEL PACIENTE** | |
| ID del Paciente | |
| Edad (años) | |
| Género | ( ) Masculino ( ) Femenino |
| **DATOS CLINICOS** | |
| Fecha de Trasplante | |
| Tiempo Postrasplante (en años y/o meses) | |
| **VARIABLES FARMACOCINETICAS** | |
| Fecha de concentración sanguíneos de Tacrolimus | Concentración sanguínea de Tacrolimus (ng/ml) |
| *Fecha: | Medición 1: |
| *Fecha: | Medición 2: |
| *Fecha: | Medición 3: |
| *Fecha: | Medición 4: |
| *Fecha: | Medición 5: |
| *Fecha: | Medición 6: |
| *Fecha: | Medición 7: |
| *Fecha: | Medición 8: |
| Numero de mediciones de Tacrolimus | |
| Tiempo en Rango Terapéutico (TTR, %) | |
| Variabilidad Intrapersonal (IPV,%) | |

## Anexo 2. Datos demográficos de pacientes

| Paciente | Sexo | Edad | Fecha de Trasplante cardiaco | Estado vital | Grupo etario | Fecha de fallecimiento | Años postrasplante cardiaco |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | M | 57 | 20/02/2025 | vivo | Adulto | - | 0.11 |
| 2 | M | 40 | 3/01/2025 | vivo | Adulto | - | 0.24 |
| 3 | F | 45 | 27/09/2024 | fallecido | Adulto | 6/03/2025 | 0.44 |
| 4 | M | 55 | 27/07/2024 | vivo | Adulto | - | 0.68 |
| 5 | M | 33 | 17/07/2024 | vivo | Adulto | - | 0.71 |
| 6 | F | 25 | 17/07/2024 | vivo | Adulto | - | 0.71 |
| 7 | M | 45 | 11/05/2024 | vivo | Adulto | - | 0.89 |
| 8 | F | 49 | 12/04/2024 | vivo | Adulto | - | 0.97 |
| 9 | F | 25 | 6/04/2024 | vivo | Adulto | - | 0.99 |
| 10 | F | 24 | 23/09/2023 | vivo | Adulto | - | 1.52 |
| 11 | M | 67 | 13/09/2023 | vivo | Adulto | - | 1.55 |
| 12 | M | 41 | 3/09/2023 | vivo | Adulto | - | 1.58 |
| 13 | M | 37 | 30/07/2023 | vivo | Adulto | - | 1.67 |
| 14 | M | 63 | 31/07/2023 | vivo | Adulto | - | 1.67 |
| 15 | F | 46 | 29/09/2022 | fallecido | Adulto | 29/06/2024 | 1.75 |
| 16 | F | 47 | 10/05/2023 | vivo | Adulto | - | 1.89 |
| 17 | M | 72 | 25/10/2018 | fallecido | Adulto | 2/02/2021 | 2.28 |
| 18 | M | 59 | 25/10/2022 | vivo | Adulto | - | 2.43 |
| 19 | M | 43 | 16/10/2022 | vivo | Adulto | - | 2.46 |
| 20 | M | 49 | 27/09/2022 | vivo | Adulto | - | 2.51 |
| 21 | F | 54 | 3/09/2022 | vivo | Adulto | - | 2.58 |
| 22 | F | 63 | 10/07/2022 | vivo | Adulto | - | 2.73 |
| 23 | M | 67 | 8/06/2022 | vivo | Adulto | - | 2.81 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 24 | M | 42 | 6/06/2022 | vivo | Adulto | - | 2.82 |
| 25 | F | 37 | 13/04/2022 | vivo | Adulto | - | 2.97 |
| 26 | M | 36 | 26/03/2022 | vivo | Adulto | - | 3.02 |
| 27 | F | 54 | 28/12/2021 | vivo | Adulto | - | 3.26 |
| 28 | M | 35 | 3/12/2021 | vivo | Adulto | - | 3.33 |
| 29 | M | 35 | 1/11/2021 | vivo | Adulto | - | 3.41 |
| 30 | M | 44 | 28/06/2021 | vivo | Adulto | - | 3.76 |
| 31 | F | 41 | 11/06/2021 | vivo | Adulto | - | 3.81 |
| 32 | F | 39 | 13/04/2021 | vivo | Adulto | - | 3.97 |
| 33 | F | 59 | 17/06/2019 | fallecido | Adulto | 3/08/2023 | 4.13 |
| 34 | F | 33 | 6/01/2020 | vivo | Adulto | - | 5.23 |
| 35 | F | 49 | 26/12/2019 | vivo | Adulto | - | 5.26 |
| 36 | M | 66 | 4/07/2019 | vivo | Adulto | - | 5.74 |
| 37 | M | 38 | 7/05/2019 | vivo | Adulto | - | 5.9 |
| 38 | M | 72 | 30/04/2019 | vivo | Adulto | - | 5.92 |
| 39 | M | 63 | 18/04/2019 | vivo | Adulto | - | 5.95 |
| 40 | M | 54 | 8/04/2019 | vivo | Adulto | - | 5.98 |
| 41 | M | 56 | 5/01/2019 | vivo | Adulto | - | 6.24 |
| 42 | M | 68 | 29/12/2018 | vivo | Adulto | - | 6.26 |
| 43 | F | 18 | 29/12/2018 | vivo | Adulto | - | 6.26 |
| 44 | M | 59 | 27/10/2018 | vivo | Adulto | - | 6.43 |
| 45 | M | 37 | 7/08/2018 | vivo | Adulto | - | 6.65 |
| 46 | M | 61 | 27/07/2015 | fallecido | Adulto | 25/03/2022 | 6.66 |
| 47 | M | 62 | 31/01/2018 | vivo | Adulto | - | 7.16 |
| 48 | M | 36 | 4/01/2018 | vivo | Adulto | - | 7.24 |
| 49 | M | 30 | 30/08/2017 | vivo | Adulto | - | 7.59 |
| 50 | M | 22 | 6/06/2017 | vivo | Adulto | - | 7.82 |
| 51 | F | 30 | 7/04/2017 | vivo | Adulto | - | 7.98 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 52 | M | 41 | 9/01/2016 | fallecido | Adulto | 10/02/2024 | 8.09 |
| 53 | M | 69 | 5/01/2017 | vivo | Adulto | - | 8.24 |
| 54 | F | 47 | 5/07/2016 | vivo | Adulto | - | 8.74 |
| 55 | M | 53 | 15/04/2016 | vivo | Adulto | - | 8.96 |
| 56 | M | 67 | 30/05/2015 | vivo | Adulto | - | 9.84 |
| 57 | M | 48 | 2/04/2015 | vivo | Adulto | - | 10 |
| 58 | M | 58 | 18/02/2015 | vivo | Adulto | - | 10.12 |
| 59 | M | 50 | 24/11/2012 | fallecido | Adulto | 18/01/2023 | 10.15 |
| 60 | F | 38 | 25/10/2012 | fallecido | Adulto | 24/01/2023 | 10.25 |
| 61 | F | 51 | 20/12/2014 | vivo | Adulto | - | 10.28 |
| 62 | M | 57 | 17/12/2014 | vivo | Adulto | - | 10.29 |
| 63 | F | 68 | 11/05/2014 | vivo | Adulto | - | 10.89 |
| 64 | M | 58 | 28/04/2014 | vivo | Adulto | - | 10.93 |
| 65 | M | 22 | 14/04/2014 | vivo | Adulto | - | 10.97 |
| 66 | M | 51 | 19/03/2014 | vivo | Adulto | - | 11.04 |
| 67 | M | 63 | 5/07/2013 | vivo | Adulto | - | 11.74 |
| 68 | M | 44 | 26/03/2013 | vivo | Adulto | - | 12.02 |
| 69 | F | 34 | 7/02/2013 | vivo | Adulto | - | 12.15 |
| 70 | M | 25 | 18/05/2011 | fallecido | Adulto | 11/11/2023 | 12.48 |
| 71 | F | 71 | 5/08/2011 | vivo | Adulto | - | 13.66 |
| 72 | M | 44 | 9/05/2011 | vivo | Adulto | - | 13.9 |
| 73 | F | 57 | 18/10/2010 | vivo | Adulto | - | 14.45 |

**Anexo 3: Concentración sanguínea de tacrolimus de pacientes de fase A (< 1 año postrasplante cardiaco)**

| Paciente | min | max | mean | median | std | cv_percent |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **a.1** | 7.37 | 9.71 | 8.83 | 9.4 | 1.27 | 14.4 |
| **a.2** | 9.46 | 14.8 | 11.75 | 11 | 2.75 | 23.39 |
| **a.3** | 10.2 | 13.2 | 11.93 | 12.4 | 1.53 | 12.82 |
| **a.4** | 2.84 | 5.3 | 4.07 | 4.07 | 1.74 | 42.74 |
| **a.5** | 4.09 | 18.53 | 14.17 | 15.49 | 5.78 | 40.83 |
| **a.6** | 2.07 | 13.39 | 8.63 | 10.42 | 5.87 | 68.04 |
| **a.7** | 1.78 | 22.34 | 11.39 | 10.5 | 7.21 | 63.34 |
| **a.8** | 3.5 | 9.9 | 6.7 | 6.7 | 4.53 | 67.54 |
| **a.9** | 5.69 | 21.86 | 14.82 | 16.91 | 8.29 | 55.91 |
| **a.10** | 6.24 | 25.6 | 13.74 | 11.56 | 8.98 | 65.37 |
| **a.11** | 4.57 | 14.8 | 11.42 | 13 | 4.12 | 36.12 |
| **a.12** | 8.8 | 28.38 | 18.56 | 18.54 | 8.07 | 43.47 |
| **a.13** | 12.26 | 40 | 20.84 | 15.56 | 12.86 | 61.71 |
| **a.14** | 13.1 | 16.2 | 14.65 | 14.65 | 2.19 | 14.96 |
| **a.15** | 2.43 | 6.6 | 4.31 | 4.11 | 1.75 | 40.54 |
| **a.16** | 3.08 | 24.9 | 15.95 | 16.75 | 8.51 | 53.39 |
| **a.17** | 12.02 | 30.14 | 17.05 | 13.56 | 7.23 | 42.42 |
| **a.18** | 6.5 | 18.8 | 12.81 | 14 | 4.52 | 35.32 |
| **a.19** | 15.23 | 17.9 | 16.56 | 16.56 | 1.89 | 11.4 |
| **a.20** | 5.5 | 15 | 10.25 | 10.25 | 6.72 | 65.54 |
| **a.21** | 4.4 | 21.35 | 11.43 | 9.98 | 8.31 | 72.68 |
| **a.22** | 1 | 14.4 | 7.47 | 7 | 6.71 | 89.9 |
| **a.23** | 5.67 | 21.31 | 12.52 | 11.1 | 7.12 | 56.87 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **a.24** | 7.46 | 30 | 14.43 | 10.13 | 10.5 | 72.74 |
| **a.25** | 3.6 | 15.04 | 10.39 | 12.53 | 6.01 | 57.87 |
| **a.26** | 4.98 | 20 | 12.62 | 12.75 | 6.28 | 49.76 |
| **a.27** | 8.9 | 14.4 | 11.65 | 11.65 | 3.89 | 33.38 |
| **a.28** | 7.91 | 24.9 | 16.17 | 15.7 | 8.5 | 52.6 |
| **a.29** | 1.89 | 18 | 9.12 | 8.3 | 6.76 | 74.07 |
| **a.30** | 7.49 | 25 | 17.98 | 21.52 | 7.31 | 40.68 |
| **a.31** | 5.2 | 7.1 | 6.2 | 6.3 | 0.95 | 15.3 |
| **a.32** | 9.99 | 17.18 | 11.91 | 10.24 | 3.51 | 29.5 |
| **a.33** | 5.1 | 14.62 | 9.86 | 9.86 | 6.73 | 68.27 |
| **a.34** | 4.83 | 19.66 | 11.73 | 11.22 | 6.21 | 52.89 |
| **a.35** | 4.84 | 18.44 | 12.59 | 14.51 | 7 | 55.56 |
| **a.36** | 25.7 | 32.1 | 29.53 | 30.8 | 3.38 | 11.4 |

**Anexo 4. Concentración sanguínea de tacrolimus de pacientes de fase B (< 1 año postrasplante cardiaco)**

| Paciente | min | max | mean | median | std | cv_percent |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **b.1** | 15.2 | 16 | 15.6 | 15.6 | 0.4 | 2.56 |
| **b.2** | 12.5 | 16.97 | 14.16 | 13 | 2.45 | 17.30 |
| **b.3** | 8.95 | 9.8 | 9.38 | 9.38 | 0.6 | 6.41 |
| **b.4** | 6.74 | 17.37 | 10.73 | 9.78 | 3.95 | 36.78 |
| **b.5** | 10.5 | 13.3 | 11.9 | 11.9 | 1.98 | 16.64 |
| **b.6** | 3.1 | 5.2 | 3.83 | 3.2 | 1.18 | 30.9 |
| **b.7** | 12.4 | 21.94 | 16.45 | 15 | 4.93 | 29.99 |
| **b.8** | 10.33 | 13.39 | 11.66 | 11.45 | 1.27 | 10.91 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **b.9** | 13.03 | 14.35 | 13.69 | 13.69 | 0.93 | 6.82 |
| **b.10** | 13.11 | 14.2 | 13.70 | 13.8 | 0.55 | 4.02 |
| **b.11** | 14.2 | 17.5 | 16 | 16.3 | 1.67 | 10.44 |
| **b.12** | 21.3 | 22.3 | 21.8 | 21.8 | 0.71 | 3.24 |
| **b.13** | 11.66 | 19 | 15.33 | 15.33 | 5.19 | 33.86 |
| **b.14** | 8.9 | 10.2 | 9.55 | 9.55 | 0.92 | 9.63 |
| **b.15** | 1.06 | 13.39 | 8.55 | 9.88 | 5.74 | 67.05 |
| **b.16** | 11.35 | 12.4 | 11.88 | 11.9 | 0.53 | 4.42 |
| **b.17** | 11.1 | 17.9 | 14.77 | 15.3 | 3.43 | 23.24 |
| **b.18** | 13.16 | 14.65 | 13.9 | 13.9 | 1.05 | 7.58 |
| **b.19** | 8.6 | 14.51 | 10.87 | 9.5 | 3.18 | 29.29 |
| **b.20** | 9.89 | 13.4 | 11.30 | 10.6 | 1.86 | 16.43 |
| **b.21** | 3.1 | 20.76 | 11.78 | 10.3 | 6.55 | 55.55 |
| **b.22** | 10 | 12.97 | 11.48 | 11.48 | 2.1 | 18.29 |
| **b.23** | 12.03 | 16.86 | 14.44 | 14.44 | 3.42 | 23.64 |
| **b.24** | 7.8 | 15.28 | 11.54 | 11.54 | 5.29 | 45.83 |
| **b.25** | 9.97 | 13.31 | 11.64 | 11.64 | 2.36 | 20.29 |
| **b.26** | 12.74 | 14.2 | 13.28 | 12.9 | 0.80 | 6.03 |
| **b.27** | 7.25 | 9 | 8.31 | 8.68 | 0.93 | 11.21 |
| **b.28** | 8 | 13.7 | 10.54 | 9.8 | 2.72 | 25.76 |
| **b.29** | 14.36 | 16.3 | 15.52 | 15.9 | 1.02 | 6.60 |
| **b.30** | 5.3 | 13.01 | 8.26 | 7.64 | 3.05 | 36.91 |
| **b.31** | 8.53 | 14.2 | 10.71 | 9.4 | 3.05 | 28.51 |
| **b.32** | 3.6 | 24.5 | 14.05 | 14.05 | 14.79 | 105.3 |
| **b.33** | 14.9 | 15 | 14.95 | 14.95 | 0.07 | 0.47 |

**Anexo 5. Concentración sanguínea de tacrolimus de pacientes de fase C (< 1 año postrasplante cardiaco)**

| Paciente | min | max | mean | median | std | cv_percent |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **c.1** | 1.87 | 16.45 | 10.99 | 12.09 | 5.35 | 48.65 |
| **c.2** | 3.99 | 11.51 | 9.09 | 10.42 | 3.5 | 38.58 |
| **c.3** | 4.69 | 8.9 | 6.69 | 6.38 | 1.64 | 24.58 |
| **c.4** | 1.81 | 8 | 4.42 | 3.44 | 2.38 | 53.79 |
| **c.5** | 4.54 | 8.5 | 6.17 | 5.47 | 2.07 | 33.56 |
| **c.6** | 9.5 | 12.22 | 10.86 | 10.86 | 1.92 | 17.71 |
| **c.7** | 5.6 | 6.1 | 5.8 | 5.7 | 0.26 | 4.56 |
| **c.8** | 10.16 | 26.66 | 16.46 | 14.5 | 7.1 | 43.17 |
| **c.9** | 14.3 | 17.32 | 15.81 | 15.81 | 2.14 | 13.51 |
| **c.10** | 11.85 | 19.92 | 15.89 | 15.89 | 5.71 | 35.92 |
| **c.11** | 10.2 | 13.5 | 11.67 | 11.3 | 1.68 | 14.40 |
| **c.12** | 14.52 | 14.54 | 14.53 | 14.53 | 0.01 | 0.1 |
| **c.13** | 9.06 | 14 | 11.53 | 11.53 | 3.49 | 30.3 |
| **c.14** | 5.93 | 14.52 | 9.06 | 6.73 | 4.75 | 52.38 |
| **c.15** | 14.68 | 17 | 15.84 | 15.84 | 1.64 | 10.36 |
| **c.16** | 12.95 | 16.5 | 14.72 | 14.72 | 2.51 | 17.05 |
| **c.17** | 3.8 | 7.02 | 5.94 | 7 | 1.85 | 31.2 |
| **c.18** | 10.54 | 16.27 | 13.4 | 13.4 | 4.05 | 30.23 |
| **c.19** | 12.6 | 13.8 | 13.2 | 13.2 | 0.85 | 6.43 |
| **c.20** | 5.6 | 8.6 | 7.09 | 7.07 | 1.50 | 21.16 |
| **c.21** | 12.3 | 15.6 | 14.03 | 14.2 | 1.66 | 11.80 |
| **c.22** | 4.5 | 14.96 | 11 | 12.28 | 4.73 | 42.98 |
| **c.23** | 5.17 | 28.45 | 14.99 | 11.34 | 12.06 | 80.48 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **c.24** | 1.83 | 27 | 11.07 | 4.39 | 13.85 | 125.09 |
| **c.25** | 7.4 | 12.9 | 10.35 | 10.55 | 2.72 | 26.24 |
| **c.26** | 6.61 | 10.77 | 8.69 | 8.69 | 2.4 | 27.64 |
| **c.27** | 4.94 | 6.2 | 5.61 | 5.7 | 0.63 | 11.30 |
| **c.28** | 1.51 | 12 | 7.02 | 7.54 | 5.28 | 75.24 |
| **c.29** | 8.2 | 9.3 | 8.75 | 8.75 | 0.78 | 8.91 |

**Anexo 6. Concentración sanguínea de tacrolimus de pacientes de fase C (> a 1 año postraplante cardiaco)**

| Paciente | min | max | mean | median | std | cv_percent |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **c1.1** | 5.36 | 12.39 | 8.88 | 8.88 | 4.97 | 56.01 |
| **c1.2** | 2.5 | 7.7 | 4.32 | 3.53 | 2.42 | 55.97 |
| **c1.3** | 4.37 | 40 | 13.96 | 8.85 | 12.05 | 86.29 |
| **c1.4** | 5.01 | 11.6 | 9.08 | 9.86 | 2.95 | 32.48 |
| **c1.5** | 4.08 | 10.73 | 6.3 | 5.2 | 3 | 47.58 |
| **c1.6** | 6.2 | 13.46 | 8.86 | 7.9 | 3.34 | 37.68 |
| **c1.7** | 7 | 13.49 | 9.62 | 9 | 2.19 | 22.82 |
| **c1.8** | 12.1 | 15 | 13.55 | 13.55 | 2.05 | 15.13 |
| **c1.9** | 3.38 | 8.63 | 6.63 | 7.87 | 2.84 | 42.82 |
| **c1.10** | 7.77 | 12.5 | 10.14 | 10.14 | 3.34 | 33 |
| **c1.11** | 2.4 | 13.8 | 10.15 | 12.2 | 5.26 | 51.84 |
| **c1.12** | 8.2 | 15.2 | 12.3 | 13.5 | 3.65 | 29.68 |
| **c1.13** | 8.2 | 11.4 | 9.8 | 9.8 | 2.26 | 23.09 |
| **c1.14** | 4.49 | 8.65 | 7.38 | 7.72 | 1.49 | 20.15 |
| **c1.15** | 6.69 | 14 | 9.48 | 8.74 | 2.48 | 26.13 |
| **c1.16** | 8.5 | 14 | 10.4 | 8.71 | 3.12 | 29.96 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **c1.17** | 7.33 | 13 | 8.75 | 8.32 | 1.78 | 20.38 |
| **c1.18** | 3.84 | 25 | 10.11 | 8.4 | 7.63 | 75.51 |
| **c1.19** | 4.43 | 10.5 | 6.59 | 6.31 | 1.99 | 30.27 |
| **c1.20** | 5.9 | 14.48 | 9.47 | 9.12 | 3.69 | 38.9 |
| **c1.21** | 6.32 | 11.59 | 9.32 | 10.06 | 2.71 | 29.08 |
| **c1.22** | 12.9 | 24.96 | 17.33 | 14.83 | 5.05 | 29.16 |
| **c1.23** | 3.3 | 40 | 16.16 | 11.8 | 13.97 | 86.44 |
| **c1.24** | 6.25 | 11.91 | 8.07 | 7.58 | 1.85 | 22.95 |
| **c1.25** | 2.87 | 17.96 | 8.18 | 9.12 | 5.09 | 62.18 |
| **c1.26** | 7.03 | 27.92 | 13.44 | 9.4 | 9.72 | 72.33 |
| **c1.27** | 5.6 | 6.2 | 5.92 | 5.95 | 0.30 | 5.09 |
| **c1.28** | 3.4 | 13 | 6.67 | 5.5 | 3.7 | 55.43 |
| **c1.29** | 6.4 | 7.5 | 6.93 | 6.89 | 0.55 | 7.95 |
| **c1.30** | 5.99 | 16.63 | 9.78 | 9.12 | 3.79 | 38.77 |
| **c1.31** | 5.81 | 11.4 | 9.55 | 9.52 | 1.78 | 18.61 |
| **c1.32** | 6 | 11.04 | 9.15 | 10.4 | 2.74 | 30 |
| **c1.33** | 5.57 | 5.69 | 5.63 | 5.63 | 0.08 | 1.51 |
| **c1.34** | 5.5 | 8.3 | 7.14 | 7.61 | 1.46 | 20.44 |
| **c1.35** | 8.38 | 9.18 | 8.65 | 8.52 | 0.38 | 4.36 |
| **c1.36** | 3.9 | 9 | 6.02 | 5.6 | 2.43 | 40.26 |
| **c1.37** | 2.28 | 8.93 | 5.6 | 4.74 | 2.68 | 47.82 |
| **c1.38** | 5.8 | 15.1 | 9.58 | 8.78 | 3.65 | 38.1 |
| **c1.39** | 2.99 | 19.5 | 9.46 | 8.75 | 3.84 | 40.55 |
| **c1.40** | 5.67 | 12.7 | 9.72 | 10.78 | 3.63 | 37.4 |
| **c1.41** | 6.48 | 12.08 | 10.05 | 10.8 | 2.5 | 24.89 |
| **c1.42** | 9.8 | 13.65 | 11.36 | 10.63 | 2.03 | 17.84 |
| **c1.43** | 0.5 | 13.88 | 8.84 | 12.15 | 6.53 | 73.85 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **c1.44** | 4.04 | 22.7 | 13.37 | 13.37 | 13.19 | 98.69 |
| **c1.45** | 4.86 | 29.35 | 12.1 | 7.11 | 9.62 | 79.55 |
| **c1.46** | 6.71 | 10.27 | 8.49 | 8.56 | 1.17 | 13.78 |
| **c1.47** | 4 | 17.3 | 9.66 | 8 | 4.18 | 43.26 |
| **c1.48** | 5.6 | 6.2 | 5.83 | 5.7 | 0.32 | 5.51 |
| **c1.49** | 3 | 20.14 | 6.98 | 5.86 | 4.4 | 63.03 |
| **c1.50** | 6.8 | 12.88 | 9.49 | 9.62 | 2.41 | 25.42 |
| **c1.51** | 3.85 | 17 | 8.65 | 7.04 | 4.66 | 53.84 |
| **c1.52** | 4.5 | 7.2 | 5.44 | 4.98 | 1.08 | 19.78 |
| **c1.53** | 7.9 | 9.83 | 8.74 | 8.5 | 0.99 | 11.30 |
| **c1.54** | 2.4 | 6.53 | 4.3 | 4.32 | 1.37 | 31.85 |
| **c1.55** | 4.23 | 17.65 | 9 | 6.92 | 5.32 | 59.14 |
| **c1.56** | 10.2 | 11.65 | 10.98 | 11.1 | 0.73 | 6.66 |

## Anexo 7. Niveles de TTR e IPV de pacientes con trasplante cardiaco

| Grupo 1 (trasplante cardiaco menor a 1 | | | | | | | | | Grupo 2 (trasplante cardiaco mayor a 1 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fase A | | | Fase B | | | Fase C | | | Fase C | | | Fase C | | |
| Pacient | %TT | IPV | Pacient | %TT | IPV | Pacient | %TT | IPV | Paciente | %TTR | IPV | Paciente | %TTR | IPV |
| **a.1** | 37.25 | 14.4 | **b.1** | 68.33 | 2.56 | **c.1** | 41.59 | 48.65 | **c.1.1** | 97.35 | 56.01 | **c.1.37** | 70.69 | 47.82 |
| **a.2** | 63.89 | 23.3 | **b.2** | 65.55 | 17.3 | **c.2** | 52.51 | 38.58 | **c.1.2** | 97.18 | 55.97 | **c.1.38** | 55.68 | 38.1 |
| **a.3** | 5.88 | 12.8 | **b.3** | 51.67 | 6.41 | **c.3** | 96.32 | 24.58 | **c.1.3** | 96.1 | 86.29 | **c.1.39** | 49.61 | 40.55 |
| **a.4** | 82.61 | 42.7 | **b.4** | 78.95 | 36.7 | **c.4** | 45.45 | 53.79 | **c.1.4** | 92.64 | 32.48 | **c.1.40** | 65.37 | 37.4 |
| **a.5** | 30.61 | 40.8 | **b.5** | 24.17 | 16.6 | **c.5** | 95 | 33.56 | **c.1.5** | 90.61 | 47.58 | **c.1.41** | 55.87 | 24.89 |
| **a.6** | 35.71 | 68.0 | **b.6** | 8.33 | 30.9 | **c.6** | 9.56 | 17.71 | **c.1.6** | 82.51 | 37.68 | **c.1.42** | 63.87 | 17.84 |
| **a.7** | 6.67 | 63.3 | **b.7** | 47.37 | 29.9 | **c.7** | 15.89 | 4.56 | **c.1.7** | 82.26 | 22.82 | **c.1.43** | 82.19 | 73.85 |
| **a.8** | 22.22 | 67.5 | **b.8** | 4.08 | 10.9 | **c.8** | 76.34 | 43.17 | **c.1.8** | 81 | 15.13 | **c.1.44** | 89.69 | 85.64 |
| **a.9** | 91.84 | 55.9 | **b.9** | 89.17 | 6.82 | **c.9** | 56.47 | 13.51 | **c.1.9** | 80.41 | 42.82 | **c.1.45** | 71.64 | 79.55 |
| **a.10** | 9.8 | 65.3 | **b.10** | 50 | 4.02 | **c.10** | 3.87 | 35.92 | **c.1.10** | 78.83 | 33 | **c.1.46** | 45.28 | 13.78 |
| **a.11** | 36.96 | 36.1 | **b.11** | 25 | 10.4 | **c.11** | 27.38 | 14.40 | **c.1.11** | 76.03 | 51.84 | **c.1.47** | 46.78 | 43.26 |
| **a.12** | 68.63 | 43.4 | **b.12** | 11.67 | 3.24 | **c.12** | 16.97 | 0.1 | **c.1.12** | 75.79 | 29.68 | **c.1.48** | 46.37 | 5.51 |
| **a.13** | 15.69 | 61.7 | **b.13** | 60 | 33.8 | **c.13** | 46.58 | 30.3 | **c.1.13** | 71.79 | 23.09 | **c.1.49** | 81.11 | 63.03 |
| **a.14** | 76.36 | 14.9 | **b.14** | 56.36 | 9.63 | **c.14** | 71.91 | 52.38 | **c.1.14** | 71.14 | 20.15 | **c.1.50** | 74.38 | 25.42 |
| **a.15** | 60.92 | 40.5 | **b.15** | 58.26 | 67.0 | **c.15** | 97.44 | 10.36 | **c.1.15** | 71.05 | 26.13 | **c.1.51** | 65.38 | 53.84 |
| **a.16** | 37.21 | 53.3 | **b.16** | 75 | 4.42 | **c.16** | 70.6 | 17.05 | **c.1.16** | 69.59 | 29.96 | **c.1.52** | 58.67 | 19.78 |
| **a.17** | 50 | 42.4 | **b.17** | 26.67 | 23.2 | **c.17** | 55.41 | 31.2 | **c.1.17** | 61.23 | 20.38 | **c.1.53** | 55.23 | 11.30 |
| **a.18** | 46.9 | 35.3 | **b.18** | 70.83 | 7.58 | **c.18** | 47.6 | 30.23 | **c.1.18** | 59.04 | 75.51 | **c.1.54** | 61.73 | 31.85 |
| **a.19** | 53.06 | 11.4 | **b.19** | 51.3 | 29.2 | **c.19** | 39.67 | 6.43 | **c.1.19** | 58.7 | 30.27 | **c.1.55** | 46.89 | 59.14 |
| **a.20** | 17.02 | 65.5 | **b.20** | 49.3 | 16.4 | **c.20** | 50.4 | 21.16 | **c.1.20** | 52.91 | 38.9 | **c.1.56** | 72.68 | 6.66 |
| **a.21** | 13.04 | 72.6 | **b.21** | 61.2 | 55.5 | **c.21** | 41.32 | 11.80 | **c.1.21** | 48.75 | 29.08 | | | |
| **a.22** | 71.15 | 89.9 | **b.22** | 50.2 | 18.2 | **c.22** | 28.6 | 42.98 | **c.1.22** | 44.02 | 29.16 | | | |
| **a.23** | 22 | 56.8 | **b.23** | 34.2 | 23.6 | **c.23** | 74.19 | 80.48 | **c.1.23** | 42.66 | 86.44 | | | |
| **a.24** | 89.8 | 72.7 | **b.24** | 29.6 | 45.8 | **c.24** | 53.21 | 125.0 | **c.1.24** | 39.57 | 22.95 | | | |
| **a.25** | 12.82 | 57.8 | **b.25** | 13.4 | 20.2 | **c.25** | 70.68 | 26.24 | **c.1.25** | 38.67 | 62.18 | | | |
| **a.26** | 31.25 | 49.7 | **b.26** | 66.1 | 6.03 | **c.26** | 74.69 | 27.64 | **c.1.26** | 37.43 | 72.33 | | | |
| **a.27** | 23.91 | 33.3 | **b.27** | 55.9 | 11.2 | **c.27** | 51.89 | 11.30 | **c.1.27** | 36.2 | 5.09 | | | |
| **a.28** | 8.33 | 52.6 | **b.28** | 26.8 | 25.7 | **c.28** | 35.79 | 75.24 | **c.1.28** | 35.51 | 55.43 | | | |
| **a.29** | 62 | 74.0 | **b.29** | 75.3 | 6.60 | **c.29** | 55.24 | 8.91 | **c.1.29** | 34.82 | 7.95 | | | |
| **a.30** | 88 | 40.6 | **b.30** | 45.8 | 36.9 | | | | **c.1.30** | 26.14 | 38.77 | | | |
| **a.31** | 75 | 15.3 | **b.31** | 50.9 | 28.5 | | | | **c.1.31** | 24.27 | 18.61 | | | |
| **a.32** | 50.47 | 29.5 | **b.32** | 52.4 | 105. | | | | **c.1.32** | 20.39 | 30 | | | |
| **a.33** | 38.5 | 68.2 | **b.33** | 16.9 | 0.47 | | | | **c.1.33** | 20.26 | 1.51 | | | |
| **a.34** | 60.7 | 52.8 | | | | | | | **c.1.34** | 9.65 | 20.44 | | | |
| **a.35** | 15.6 | 55.5 | | | | | | | **c.1.35** | 71.65 | 4.36 | | | |
| **a.36** | 75.8 | 11.4 | | | | | | | **c.1.36** | 81.64 | 40.26 | | | |

## Anexo 8. Dictamen de inscripción del proyecto de tesis

**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**
Universidad del Perú. Decana de América
**Facultad de Farmacia y Bioquímica**
**Unidad de Posgrado**

**DICTAMEN Nº 00077-FFB-UPG-2025**

Lima, 12 de mayo de 2025

Vista la solicitud de fecha 23 de marzo del 2025 de don **Elvis Luis Caluchi Carrillo,** alumno de la Segunda Especialidad en Farmacia Clínica de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, con código de matrícula **Nº 22047103**, quien solicita la inscripción del proyecto de Tesis para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica.

**CONSIDERANDO:**
Que, don **Elvis Luis Caluchi Carrillo,** mediante solicitud de fecha 23 de marzo del 2025 solicita la inscripción del proyecto de Tesis intitulado**: VARIABILIDAD DE TACROLIMUS Y SU RELACIÓN CON EL TIEMPO DE RANGO TERAPÉUTICO EN PACIENTES POSTRASPLANTE CARDIACO DEL INSTITUTO NACIONAL CARDIOVASCULAR**, asimismo, se propone a la Dra. Norma Julia Ramos Cevallos**,** como asesora y al Q.F. Esp. Julio Cesar Cataño Cárdenas, como co- asesor del mencionado proyecto de Tesis;

Que, mediante Resolución Rectoral Nº 04790-R-18 del 08 de agosto de 2018, se aprueba el Reglamento General de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos con vigencia a partir de la fecha;

Que, con Oficio N° 00076/FFB-UPG/2025 de fecha 25 de marzo del 2025, la Directora de la Unidad de Posgrado designó al Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo, como revisor del proyecto de Tesis antes mencionada;

Que, con documento S/N de fecha 02 de mayo de 2025, el Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo, docente designado para la revisión, informa que las observaciones realizadas al proyecto de Tesis antes mencionado, fueron subsanadas por el interesado, el cual es presentado por la asesora de tesis con documento S/N de fecha 09 de mayo del 2025;

Que, luego de la evaluación correspondiente, la Unidad de Posgrado, acuerda aprobar la solicitud del interesado, y;

Estando a las atribuciones contenidas en la Resolución Rectoral Nº 03028-R-10 de fecha 07 de junio del 2010, Estatuto de la Universidad y Ley Universitaria N° 30220, que le confieren a la Directora de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica;

**SE DICTAMINA:**

1º Aprobar la inscripción del proyecto de Tesis intitulado**: VARIABILIDAD DE TACROLIMUS Y SU RELACIÓN CON EL TIEMPO DE RANGO TERAPÉUTICO EN PACIENTES POSTRASPLANTE CARDIACO DEL INSTITUTO NACIONAL CARDIOVASCULAR**, de don **Elvis Luis Caluchi Carrillo,** alumno de la Segunda Especialidad en Farmacia Clínica de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, con código de matrícula **Nº 22047103.**

2º Designar a la Dra. Norma Julia Ramos Cevallos, como asesora y al Q.F. Esp. Julio Cesar Cataño Cárdenas, como co- asesor del mencionado proyecto de Tesis;

3º Autorizar a don **Elvis Luis Caluchi Carrillo** la realización del Tesis que le permita optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica.

Regístrese, comuníquese y archívese.

UNMSM Firmado digitalmente por RAMOS CEVALLOS Norma Julia FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 12.05.2025 12:54:15 -05:00

**DRA. NORMA JULIA RAMOS CEVALLOS**
**DIRECTORA**
NJRC/ecj

Jr. Puno 1002 – Lima 1
Apartado Postal 4559 Lima 1
Teléfono 619-7000 anexo 4812
Email:upg.farmacia@unmsm.edu.pe

EsSalud

Instituto Nacional Cardiovascular

Certificado de Aprobación
013/2025-CIEI
15 de julio del 2025

**Comité de Ética en Investigación**
**Instituto Nacional Cardiovascular "Carlos Alberto Peschiera Carrillo" - INCOR**
*Jr. Coronel Félix Cipriano Zegarra N° 417 - Jesús María - Lima - Perú.*
*Teléfono: 4111560 Correo electrónico: comitedeeticaincor@gmail.com*

## CERTIFICA

Que el Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto Nacional Cardiovascular "Carlos Alberto Peschiera Carrillo", ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio y posteriormente ha revisado la subsanación de las observaciones del Protocolo:

Título:

**"VARIABILIDAD DE TACROLIMUS Y SU RELACION CON EL TIEMPO DE RANGO TERAPEUTICO EN PACIENTES POST TRASPLANTE CARDIACO DEL INSTITUTO NACIONAL CARDIOVASCULAR".**

Documentos aprobados:

- Protocolo de investigación

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del proyecto en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa **favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto y asigna hasta la fecha de vencimiento del presente certificado a Q.F. Elvis Luis Caluchi Carrillo, como investigador principal.

Esta aprobación tiene una vigencia de 12 meses, que vence el 14/07/2026, debiendo presentar un breve informe de avance de su estudio a los 06 meses del presente y en caso de requerir una renovación de la presente aprobación, debe solicitarlo con 30 días de anticipación.

Lima, 15 de julio del 2025.

César Ortiz Zegarra
CMP. 51749 - RNE. 23710
Comité de Ética en Investigación
INSTITUTO NACIONAL CARDIOVASCULAR
INCOR - ESSALUD

Dr. César Ortiz Zegarra
Presidente del Comité de Ética en Investigación
INCOR - ESSALUD