Rev Colomb Cir. 2026;41:754-62
https://doi.org/10.30944/20117582.3074

ARTÍCULO ORIGINAL

Eficacia y seguridad del tacrolimus en monoterapia a dosis bajas en trasplante hepático: Experiencia en un hospital nivel IV de Cali

Efficacy and safety of low-dose tacrolimus monotherapy in liver transplantation: Experience at a level IV hospital in Cali

Juan Manuel Rico-Juri, MD[1], Anabel Vanín-Aguas, MD[1], Felipe Castro-Villegas, MD[1], Michael Zapata-Palomino, MD[1], Ilich Andrei Zúñiga-Gaitán, MD[2], Jesús David Charfuelan-Caicedo, MD[3], Carolina Téllez-Fina, MD[3]

1 Unidad de Trasplante Hepático, Clínica Imbanaco, Cali, Colombia.
2 Programa de especialización en Cirugía general, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3 Programa de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia.

Resumen

Introducción. El tacrolimus es la base de la inmunosupresión en el trasplante hepático, pero su uso sostenido se asocia con efectos adversos dosis-dependientes como nefrotoxicidad, hipertensión y diabetes *de novo*. Esto ha motivado estrategias de minimización inmunosupresora, como la monoterapia a dosis bajas, buscando mantener la eficacia con menor toxicidad.

Métodos. Estudio observacional retrospectivo realizado en la Clínica Imbanaco en Cali, Colombia, entre abril de 2018 y mayo de 2024. Se incluyeron los pacientes con trasplante de hígado, clasificados según el esquema inmunosupresor como: tacrolimus en monoterapia a niveles bajos (<10 ng/ml) o terapia dual con micofenolato. Se evaluaron variables clínicas, quirúrgicas e inmunológicas, incluyendo complicaciones metabólicas, rechazo agudo, función hepática, infecciones y sobrevida al año.

Resultados. Se evaluaron 119 pacientes. El 86,6 % recibió tacrolimus en monoterapia. Niveles entre 5 y 10 ng/ml se asociaron con menor rechazo (8,7 %), adecuada función hepática y baja tasa de infecciones. Niveles <5 ng/ml se relacionaron con mayor rechazo (21,1 %) e infecciones (13,5 %), mientras que niveles >15 ng/ml se asociaron con disfunción hepática. En comparación con la terapia dual, la monoterapia mostró menor incidencia de insuficiencia renal, hipertensión y diabetes *de novo*, sin diferencias en la sobrevida del paciente ni del injerto.

Fecha de recibido: 30/06/2025 - Fecha de aceptación: 08/08/2025 - Publicación en línea: 05/05/2026
Correspondencia: Ilich Andrei Zúñiga-Gaitán, Departamento de Cirugía general, Universidad del Valle, Calle 4B # 36-00, Cali, Colombia. Teléfono: +57 3162512424. Dirección electrónica: ilich.zuniga@correounivalle.edu.co
Citar como: Rico-Juri JM, Vanín-Aguas A, Castro-Villegas F, Zapata-Palomino M, Zúñiga-Gaitán IA, Charfuelan-Caicedo JD, Téllez-Fina C. Eficacia y seguridad del tacrolimus en monoterapia a dosis bajas en trasplante hepático: Experiencia en un hospital nivel IV de Cali. Rev Colomb Cir. 2026;41:754-62. https://doi.org/10.30944/20117582.3074

Este es un artículo de acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons - BY-NC-ND https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es

Conclusiones. La monoterapia con tacrolimus entre 5 y 10 ng/ml en esta población mostró ser segura y eficaz en pacientes seleccionados, permitiendo reducir la toxicidad sin comprometer la función hepática, la respuesta inmunológica ni la sobrevida.

Palabras clave: tacrolimus; trasplante de hígado; terapia de inmunosupresión; inmunosupresores; resultado del tratamiento; rechazo de injerto.

Abstract

Introduction. Tacrolimus serves as the cornerstone of immunosuppression in liver transplantation; however, its sustained use is associated with dose-dependent adverse effects such as nephrotoxicity, hypertension, and de novo diabetes. This has prompted the development of immunosuppression minimization strategies, such as low-dose monotherapy, aimed at maintaining efficacy while reducing toxicity.

Methods. A retrospective observational study conducted at Clínica Imbanaco in Cali, Colombia, between April 2018 and May 2024. Patients undergoing liver transplantation were included and classified according to their immunosuppressive regimen as follows: tacrolimus monotherapy at low levels (<10 ng/mL) or dual therapy with mycophenolate. Clinical, surgical, and immunological variables were evaluated, including metabolic complications, acute rejection, liver function, infections, and one-year survival.

Results. One hundred nineteen patients were evaluated. 86.6% received tacrolimus monotherapy. Levels between 5 and 10 ng/mL were associated with a lower rate of rejection (8.7%), adequate liver function, and a low rate of infections. Levels <5 ng/mL were associated with higher rates of rejection (21.1%) and infections (13.5%), while levels >15 ng/mL were associated with liver dysfunction. Compared with dual therapy, monotherapy showed a lower incidence of renal insufficiency, hypertension, and de novo diabetes, with no differences in patient or graft survival.

Conclusions. Tacrolimus monotherapy at levels between 5 and 10 ng/ml in this population proved safe and effective in selected patients, allowing for reduced toxicity without compromising liver function, immune response, or survival.

Keywords: tacrolimus; liver transplant; immunosuppression therapy; immunosuppressive agents; treatment outcome; graft rejection.

Introducción

A finales de los años 50, el doctor Thomas Starzl y su equipo en la Universidad de Colorado realizaron prácticas de trasplante hepático en modelos caninos, delineando los principios que aún rigen la preservación y las anastomosis vasculares. El 1° de marzo de 1963 se realizó el primer intento en seres humanos, pero los cinco pacientes a los que se les practicó fallecieron, lo que llevó a suspenderlos hasta que, en junio de 1967, el mismo grupo de cirujanos lograron supervivencias superiores a un año con azatioprina, prednisona y globulina antilinfocítica [1].

El verdadero punto de inflexión llegó con la introducción de la ciclosporina al manejo inmunosupresor. En 1981, Starlz publicó su primera serie de 14 receptores tratados con ciclosporina y prednisona, donde el 78 % sobrevivieron más de un año, multiplicando por cuatro la supervivencia histórica. Esta combinación llevó a que, en 1984, el Instituto Nacional de Salud declarara al trasplante hepático un tratamiento clínico y no experimental [2].

Aunque la ciclosporina cambió la manera en la que se trataba a los pacientes trasplantados, los rechazos agudos seguían siendo frecuentes. En 1994, se publicó un ensayo clínico multicéntrico realizado en Europa, que demostró cómo el tacrolimus (FK-506) disminuyó de forma significativa los episodios de rechazo agudo, refractario y crónico, sin comprometer la supervivencia del injerto, mostrando superioridad sobre la ciclosporina en

cuanto a menores tasas de rechazo, a pesar de la menor administración de corticoesteroides, convirtiéndose así, en el pilar de la inmunosupresión actual. [3].

El tacrolimus, descubierto en la década de 1980 a partir del *Streptomyces tsukubaensis,* es un inhibidor de la calcineurina que suprime la activación de linfocitos T, y se ha consolidado como el pilar de la inmunosupresión en el trasplante hepático [1,4]. Diversos estudios han demostrado su superioridad frente a la ciclosporina, particularmente en la reducción de la mortalidad y la prevalencia de hipertensión, aunque con una mayor incidencia de diabetes de novo y toxicidad renal [5,6].

A pesar de su eficacia, incluso en dosis estándar o reducidas dentro del rango terapéutico, el tacrolimus se ha asociado con deterioro significativo de la función renal en aproximadamente el 20-50 % de los pacientes, cifra que puede alcanzar hasta un 60 % con niveles séricos elevados en el primer mes posterior al trasplante hepático [7,8]. Además, se ha reportado una tasa de rechazo agudo confirmado por biopsia del 34,9 % y una sobrevida del injerto del 90,8 % al año de tratamiento con tacrolimus en esquemas de administración de dos veces al día [9].

Estos hallazgos han impulsado la búsqueda de estrategias terapéuticas que reduzcan la exposición al fármaco, sin comprometer su eficacia inmunológica. Algunos protocolos recientes han propuesto el uso de concentraciones subterapéuticas de tacrolimus (<5 ng/ml), con resultados alentadores en términos de reducción de efectos adversos, sin aumento significativo en la incidencia de rechazo agudo o pérdida del injerto [8]. A su vez, la personalización de la dosis según la expresión de enzimas metabolizadoras, como CYP3A4, podría mejorar la seguridad del tratamiento inmunosupresor. Por ejemplo, una dosis inicial estándar de 0,1 mg/kg puede ajustarse a 0,2 mg/kg en pacientes con alta expresión de estas enzimas, o a 0,05 mg/kg en aquellos con baja expresión [10].

A pesar de los avances, la evidencia clínica sobre este enfoque es aún limitada, particularmente en contextos latinoamericanos. Los datos disponibles provienen de países desarrollados, donde la disponibilidad de marcadores farmacogenéticos, monitoreo farmacocinético avanzado y protocolos individualizados es mayor. En Colombia, no encontramos publicaciones de estudios amplios que documenten los resultados clínicos de la monoterapia con tacrolimus en cohortes locales; esto limita la posibilidad de adaptar protocolos institucionales con base en datos propios.

El propósito del presente estudio fue llenar ese vacío del conocimiento al describir la experiencia de una institución de nivel IV en Cali, Colombia, con el uso del tacrolimus en monoterapia a diferentes niveles plasmáticos. El objetivo principal fue evaluar la eficacia inmunológica, seguridad metabólica y la sobrevida del paciente e injerto a un año, comparando desenlaces entre pacientes con niveles séricos < 5 ng/ml, 5-10 ng/ml y > 15 ng/ml de tacrolimus.

Métodos

Tipo de estudio y población

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo, analítico, de cohortes en la Clínica Imbanaco de Cali, Colombia. La población de estudio estuvo conformada por pacientes adultos y pediátricos que recibieron un trasplante hepático entre abril de 2018 y mayo de 2024. La asignación de los pacientes a los grupos de exposición no fue aleatoria, sino determinada por el esquema inmunosupresor aplicado durante el seguimiento clínico. Se excluyeron los pacientes con pérdida temprana del injerto (menor a 30 días), muertes intraoperatorias, esquemas inmunosupresores atípicos o ausencia de seguimiento completo al primer año.

Definición de los grupos

Los pacientes fueron clasificados en tres grupos según los niveles plasmáticos de tacrolimus al año posterior al trasplante, establecidos mediante los registros de laboratorio en consultas de seguimiento. Los rangos definidos fueron: <5 ng/ml (subterapéutico), 5-10 ng/ml (rango objetivo de monoterapia segura) y >15 ng/ml (supraterapéutico). La clasificación descrita se estableció

con base en literatura previa que sugiere dichos umbrales como puntos críticos para balance entre eficacia y toxicidad [11-13].

Variables

Se recolectaron de forma sistemática variables demográficas (edad, sexo), clínicas (etiología de la enfermedad hepática, tipo de trasplante, donante vivo o cadavérico), inmunológicas (esquema de inmunosupresión, niveles de tacrolimus al alta, a los tres y doce meses), de función hepática (ALT – alanina aminotransferasa, AST – aspartato aminotransferasa, bilirrubinas), función renal (niveles de creatinina y nitrógeno ureico en distintos puntos posoperatorios) y desenlace clínico (rechazo celular agudo confirmado por biopsia, uso de pulsos de esteroides, sobrevida del injerto y del paciente al año, infecciones oportunistas, aparición de diabetes mellitus, hipertensión arterial o cáncer de novo en el primer año posoperatorio).

La severidad de la enfermedad hepática al momento del trasplante fue evaluada mediante las escalas MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) [14,15] y PELD (*Pediatric End-stage Liver Disease*) [16] y la clasificación de Child-Pugh [17].

Manejo de los datos

La recolección de datos se realizó mediante una revisión detallada de las historias clínicas electrónicas institucionales. La digitación de los datos fue llevada a cabo por el equipo clínico asistencial y el médico residente de Cirugía general, bajo supervisión y verificación del investigador principal. La información fue organizada en una base de datos estructurada en Microsoft Excel®.

Análisis estadístico

El análisis estadístico incluyó una caracterización descriptiva de la población. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas; las cuantitativas, como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según su distribución. No se realizaron pruebas de hipótesis ni análisis multivariado debido al tamaño muestral y la naturaleza exploratoria del estudio. Los datos fueron organizados en tablas para facilitar la comparación entre grupos.

Resultados

La cohorte analizada estuvo compuesta por 119 pacientes sometidos a trasplante hepático, con una distribución por sexo con predominancia masculina (58,8 %) (Tabla 1). La edad al momento del trasplante mostró una notable heterogeneidad, abarcando desde pacientes pediátricos hasta adultos mayores, con una mediana de 55,8 años y un pico de frecuencia de edad reportado a los 65 años. La principal indicación para el trasplante fue la esteatosis hepática no alcohólica (NASH). La mayoría de los pacientes se clasificaron como Child B (52,1 %). El puntaje MELD/PELD tuvo un valor medio de 16,6, con un rango intercuartílico entre 12 y 20 puntos.

Respecto al esquema inmunosupresor, se observó una clara predominancia del uso de tacrolimus en monoterapia (n=103; 86,6 %). Solo el

Tabla 1. Características sociodemográficas, etiología y clasificación previo al trasplante (n=119).

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Sexo		
Masculino	70	58,8 %
Femenino	49	41,2 %
Edad (Años)	Mediana [RIC]	55,8 [44-65]
Etiología		
Esteatosis hepática no alcohólica (NASH)	35	29,4 %
Hepatopatía criptogénica	15	12,6 %
Hepatitis autoinmune	12	10,1 %
Hepatopatía alcohólica	10	8,4 %
Hepatitis viral (B o C)	14	11,8 %
Carcinoma hepatocelular	12	10,1 %
Colangitis	8	6,7 %
Atresia de vías biliares	7	5,9 %
Otras	6	5,0 %
Clasificación Child-Pugh		
Child-Pugh A	26	21,8 %
Child-Pugh B	62	52,1 %
Child-Pugh C	19	16,0 %
Sin registro / Otros	12	10,1 %
Puntaje MELD/PELD	Media [RIC]	16,6 [12 – 20]

Fuente: elaboración por los autores.

2,5 % (n=3) recibió combinaciones con micofenolato o esteroides y el 7,6 % (n=9) esquemas alternativos sin tacrolimus. En cuatro casos no se encontró registro del régimen inmunosupresor.

Las complicaciones postoperatorias inmediatas estuvieron ausentes en más de la mitad de los pacientes (55,4 %) (Tabla 2). Entre las complicaciones más frecuentes se destacaron el sangrado (9,2 %), la estenosis biliar (7,6 %), la trombosis de la arteria hepática (6,7 %) y la trombosis de la vena porta (4,2 %). Otros eventos menos comunes incluyeron colecciones intraabdominales, fístulas biliares, rechazo humoral y disfunción primaria del injerto. Se reportaron 15 episodios (12,6 %) de rechazo del injerto, con predominio de rechazo celular agudo. Sin embargo, la mayoría de los pacientes (n=104; 87,4 %) no presentó rechazo documentado.

Tabla 2. Régimen inmunosupresor y complicaciones postoperatorias.

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Inmunosupresión		
Tacrolimus (Monoterapia)	103	86,6 %
Combinación (MMF/Esteroides)	3	2,5 %
Esquema sin Tacrolimus	9	7,6 %
Sin registro	4	3,3 %
Sin complicaciones	66	55,4 %
Complicaciones		
Sangrado	11	9,2 %
Estenosis biliar	9	7,6 %
Trombosis arteria hepática	8	6,7 %
Trombosis vena porta	5	4,2 %
Rechazo		
Sin rechazo documentado	104	87,4 %
Episodios de rechazo (Celular)	15	12,6 %

Fuente: elaboración por los autores.

Un análisis más detallado permitió establecer una correlación entre los niveles plasmáticos de tacrolimus y los desenlaces clínicos (Tabla 3). Los pacientes con niveles entre 5 y 10 ng/ml —la mayoría en monoterapia— presentaron una función hepática estable (ALT 43,5 U/L, AST 43,9 U/L), baja tasa de rechazo (4 casos) y ausencia de infecciones oportunistas. Este grupo también mostró una baja incidencia de diabetes de novo (2 casos) y ningún caso de hipertensión ni neoplasias. Por el contrario, los pacientes con niveles <5 ng/ml, también mayoritariamente en monoterapia, presentaron la mayor frecuencia de rechazo (n=11) e infecciones (n=7), sugiriendo un nivel subterapéutico de riesgo. En el otro extremo, aquellos con niveles >15 ng/ml mostraron elevación significativa de transaminasas y bilirrubinas, lo cual sugiere toxicidad hepática asociada a sobreinmunosupresión.

Finalmente, la sobrevida del paciente al año fue del 93,2 % y la sobrevida del injerto fue del 91,6 %. No se observaron diferencias significativas en estas variables entre los grupos, aunque no se aplicaron pruebas estadísticas inferenciales. Estos hallazgos sugieren que el mantenimiento de niveles plasmáticos de tacrolimus dentro del rango de 5–10 ng/ml puede representar un punto de equilibrio óptimo entre eficacia inmunológica y seguridad metabólica durante el primer año postrasplante.

Tabla 3. Niveles de Tacrolimus y supervivencia a un año.

Nivel plasmático	Comportamiento clínico	Hallazgos relevantes	Frecuencia	Porcentaje
< 5 ng/ml	Subterapéutico	Tasa de rechazo	11	9,2 %
		Infecciones	7	5,9 %
5 - 10 ng/ml	Rango óptimo	Función estable (ALT/AST ~43 U/L)	28	23,5 %
		Sin diabetes de novo	96	80,7 %
> 15 ng/ml	Toxicidad	Elevación de transaminasas y bilirrubinas	38	31,9 %
Sobrevida a un año	Paciente		111	93,2 %
	Injerto		109	91,6 %

Fuente: elaboración por los autores.

Discusión

El manejo inmunosupresor posterior al trasplante hepático continúa representando un desafío clínico relevante, particularmente en el contexto de las estrategias de minimización terapéutica que buscan mantener la eficacia inmunológica con la menor toxicidad posible. En esta cohorte retrospectiva, con una predominancia masculina (58,8 %), se observó un patrón epidemiológico mixto, que incluyó tanto población pediátrica como adulta joven, hecho que diferencia a esta serie de otras publicaciones predominantemente centradas en adultos mayores [2,4,11].

La esteatosis hepática no alcohólica (NASH) se consolidó como la principal indicación para el trasplante, hallazgo que concuerda con la creciente prevalencia de esta enfermedad como causa de falla hepática terminal a nivel global [2,18]. La distribución de la función hepática según la clasificación de Child [17] mostró un predominio de la clase B (52,1 %), lo cual sugiere una mayoría de pacientes en estadios moderados de descompensación hepática, mientras que los puntajes MELD/PELD reforzaron esta apreciación, con una media de 16,6 puntos.

Desde el punto de vista inmunosupresor, el uso predominante de tacrolimus en monoterapia (86,6 %) refleja una tendencia institucional alineada con las recomendaciones más recientes [11,19-23], que promueven la simplificación de esquemas inmunosupresores, especialmente en pacientes sin factores de alto riesgo inmunológico. Este enfoque parece haber sido exitoso, dado que la mayoría de los pacientes no presentó complicaciones postoperatorias tempranas (55,4 %) ni rechazo clínicamente significativo (87,4 %).

Al analizar la relación entre los niveles plasmáticos de tacrolimus y los desenlaces clínicos, se identificó que el grupo con niveles entre 5 y 10 ng/ml —mayoritariamente en monoterapia— presentó el perfil más favorable: buena estabilidad bioquímica hepática, baja incidencia de rechazo (4 casos), ausencia de infecciones oportunistas y mínima toxicidad metabólica. Estos hallazgos refuerzan la noción de que este rango terapéutico constituye un punto de equilibrio adecuado entre eficacia y seguridad, al menos durante el primer año postrasplante. Esta observación coincide con estudios previos que señalan dicho rango como el punto óptimo de exposición para preservar la función inmunológica sin incurrir en efectos adversos graves [8,11,19,20].

Por el contrario, niveles subterapéuticos (<5 ng/ml) se asociaron con una mayor frecuencia de rechazo (n=11) e infecciones (n=7), lo que sugiere que, incluso en esquemas simplificados, la inmunosupresión insuficiente conlleva riesgos clínicamente significativos. Este hallazgo pone de relieve la importancia del monitoreo farmacológico riguroso, especialmente en pacientes con buena adherencia aparente, pero respuesta inmunológica subóptima. Este patrón concuerda con lo reportado en otros estudios que han documentado que la inmunosupresión insuficiente, incluso en pacientes con riesgo inmunológico bajo, puede traducirse en pérdida del injerto o necesidad de intensificación terapéutica [13,24,25].

Se puede considerar el manejo de terapia dual de tacrolimus más esteroide (con dosis única al día o dos veces al día), con resultados positivos y menos rechazo del injerto [21,22,26]. Cabe destacar que, aunque algunos ensayos han explorado la posibilidad de mantener niveles subterapéuticos sin aumentar el riesgo de rechazo [23,27], nuestra experiencia clínica sugiere que este enfoque debe adoptarse con precaución y sólo en contextos altamente controlados.

En el otro extremo, los pacientes con niveles en sangre >15 ng/ml mostraron alteraciones bioquímicas hepáticas que podrían indicar una hepatotoxicidad inducida por tacrolimus, un efecto adverso poco reportado en series clínicas, pero bien documentado en estudios experimentales. Estos hallazgos son consistentes con la literatura que describe la hepatotoxicidad asociada a la sobreexposición a tacrolimus, aunque esta complicación es mucho menos frecuente que la nefrotoxicidad [22,26,28]. Además, se documentaron algunos efectos metabólicos en este subgrupo, lo que refuerza la necesidad de evitar concentraciones supraterapéuticas, especialmente en pacientes con factores predisponentes como colestasis o función hepática frágil.

Un aspecto llamativo de nuestra cohorte fue la baja frecuencia de complicaciones metabólicas como diabetes mellitus de novo, hipertensión arterial o aparición de neoplasias. Esta tendencia podría explicarse por la edad relativamente baja de la población estudiada, donde se incluyeron también pacientes pediátricos trasplantados, pero además por la implementación de esquemas simplificados de inmunosupresión, donde se prescindió del uso rutinario de esteroides y micofenolato mofetilo. Varios estudios han demostrado que la minimización del número de inmunosupresores, especialmente los corticoides, puede reducir la carga de efectos adversos a largo plazo [11,20,24,29].

Asimismo, se ha descrito como a largo plazo la concentración sérica de tacrolimus entre 4,6 y 10,2 ng/mL se asoció con menores tasas de mortalidad [7] y las concentraciones entre 5-7 ng/mL fueron seguras y efectivas [11,30], disminuyendo el riesgo de obesidad, dislipidemia, enfermedad renal crónica e infecciones [28]. Mientras las altas concentraciones de tacrolimus incrementaron los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre.

Algunos estudios recomiendan mantener una concentración sérica de tacrolimus entre 5-10 ng/mL en las primeras cuatro semanas tras el trasplante para una supervivencia a largo plazo [13,24,25]. Nuestros resultados son comparables con los estándares internacionales en cuanto a la sobrevida del injerto y del paciente, con tasas superiores al 90 % al año, independientemente del grupo de niveles de tacrolimus. Algo interesante a resaltar es que hubo casos de rechazo, pero no pérdidas del injerto, y la sobrevida fue la misma independientemente del nivel de tacrolimus. Estos hallazgos coinciden con estudios multicéntricos que han evaluado la no inferioridad de la monoterapia frente a esquemas combinados en poblaciones similares [3,5,20,21].

Es importante reconocer las limitaciones metodológicas del presente estudio. En primer lugar, el diseño retrospectivo impide establecer relaciones causales y está sujeto a sesgos de selección y de información. En segundo lugar, la ausencia de aleatorización limita la comparabilidad entre grupos, ya que factores clínicos no controlados pudieron influir en la decisión terapéutica o en los desenlaces observados. En tercer lugar, no se realizaron análisis ajustados por confusión, lo que limita la capacidad de aislar el efecto del nivel plasmático de tacrolimus sobre los desenlaces clínicos. Por último, el tamaño muestral reducido en algunos subgrupos, especialmente el de niveles >15 ng/ml, limita la precisión de las estimaciones y la extrapolación de los resultados.

A pesar de estas limitaciones, el estudio aporta evidencia valiosa desde un contexto latinoamericano sobre la efectividad de la monoterapia con tacrolimus a dosis bajas. En entornos donde la capacidad de monitoreo farmacocinético puede ser limitada, contar con rangos terapéuticos validados a nivel local es de gran utilidad para optimizar los recursos, reducir efectos adversos y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Es de vital importancia tener en consideración que el trasplante hepático es un tratamiento definitivo, trasformador y que salva vidas en pacientes con cirrosis hepática aguda y crónica terminal cuando la terapia medica falla, y aunque hay muchas limitaciones, es importante un seguimiento a largo plazo para la obtención de resultados veraces [4,18,31].

Conclusiones

La implementación de tacrolimus en monoterapia a dosis bajas demuestra ser una estrategia inmunosupresora eficaz y segura para pacientes con trasplante hepático de bajo riesgo inmunológico. Los resultados indican que mantener niveles plasmáticos en un rango estrecho de 5 a 10 ng/ml garantiza un equilibrio óptimo entre la prevención del rechazo agudo y la minimización de complicaciones metabólicas e infecciosas durante el primer año postoperatorio. Por el contrario, la variabilidad fuera de este rango conlleva riesgos significativos: niveles inferiores a 5 ng/ml incrementan la susceptibilidad al rechazo, mientras que concentraciones superiores a 15 ng/ml se asocian directamente con hepatotoxicidad, lo que subraya la necesidad de un monitoreo terapéutico constante y preciso.

Mas allá de la estabilidad clínica, la simplificación del régimen inmunosupresor mediante la minimización personalizada sugiere beneficios sustanciales en la calidad de vida del paciente y la optimización de recursos sanitarios, dada la baja incidencia observada de comorbilidades como

diabetes o hipertensión. Este enfoque racional y costo efectivo se posiciona como una alternativa viable frente a esquemas complejos, siempre que se base en una selección rigurosa de los candidatos y un seguimiento clínico estrecho. No obstante, dada la naturaleza retrospectiva y el tamaño de la muestra, los resultados deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones.

Cumplimiento de normas éticas

Consentimiento informado: Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado previo al procedimiento quirúrgico, en el que se autorizaba el uso de su información con fines de investigación, de acuerdo con los principios éticos establecidos por la Declaración de Helsinki y siguiendo las disposiciones de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, la cual establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. De acuerdo con dicha resolución, este trabajo se clasifica como una investigación sin riesgo, al tratarse de un estudio observacional retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas. Se garantizó la confidencialidad de la información y la protección de los datos personales de los pacientes, mediante la codificación de la base de datos y el acceso restringido al equipo investigador. Este protocolo fue aprobado por el comité de ética institucional del centro donde se desarrolló el estudio.

Conflictos de interés: Los autores declararon no tener conflictos de interés relacionados con este trabajo.

Uso de Inteligencia Artificial: Los autores declararon el uso de la herramienta ChatGPT (versión GPT-4, OpenAI) como apoyo en la redacción, edición del estilo y traducción del resumen. Todo el contenido generado fue revisado, adaptado y aprobado críticamente por los autores, quienes asumen la responsabilidad total sobre la versión final.

Fuentes de financiación: No se recibió financiamiento ni apoyo de la industria farmacéutica, y los resultados no fueron influenciados por intereses comerciales.

Contribución de los autores:

- Diseño y concepción del estudio: Juan Manuel Rico-Juri, Michael Zapata-Palomino.
- Diseño metodológico: Anabel Vanín-Aguas, Ilich Andrei Zúñiga-Gaitán.
- Búsqueda bibliográfica y construcción del marco teórico: Michael Zapata-Palomino, Ilich Andrei Zúñiga-Gaitán, Jesús David Charfuelan-Caicedo, Carolina Téllez-Fina.
- Recolección de datos clínicos: Juan Manuel Rico-Juri, Felipe Castro-Villegas, Michael Zapata-Palomino, Jesús David Charfuelan-Caicedo, Carolina Téllez-Fina.
- Análisis e interpretación de datos: Juan Manuel Rico-Juri, Anabel Vanín-Aguas, Felipe Castro-Villegas, Ilich Andrei Zúñiga-Gaitán.
- Redacción del manuscrito: Ilich Andrei Zúñiga-Gaitán, Jesús David Charfuelan-Caicedo, Carolina Téllez-Fina.
- Revisión crítica del contenido y aprobación final del manuscrito: Juan Manuel Rico-Juri, Anabel Vanín-Aguas, Felipe Castro-Villegas, Ilich Andrei Zúñiga-Gaitán.

Referencias

1 Starzl TE. The transplanted organs. The liver. Pittsburgh: University of Pittsburgh. Fecha de consulta: 4 de junio de 2025. Disponible en: https://www.starzl.pitt.edu/transplantation/organs/liver.html

2 Schilsky ML, Emre SH. An abbreviated history of liver transplantation. Clin Liver Dis (Hoboken). 2024;23:e0244. https://doi.org/10.1097/CLD.0000000000000244

3 European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. Lancet. 1994;344:423-8.

4 Dababneh Y, Mousa OY. Liver transplantation. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Fecha de consulta: 4 de junio de 2025. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559161/

5 Muduma G, Saunders R, Odeyemi I, Pollock RF. Systematic review and meta-analysis of tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression after liver transplant. PLoS ONE. 2016;11:e0160421. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160421

6 Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without... J Immunol. 2013;191:5785-91. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1390055

7 Kambara H, Oyama S, Inada A, Niinomi I, Wakabayashi T, Hosohata K. Current status of adverse event profile of tacrolimus in patients with solid organ transplantation from a pharmacovigilance study. Int J Clin Pharmacol Ther. 2021;59:753-9. https://doi.org/10.5414/CP204016

8 Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. Am J Transplant. 2012;12:2797-814. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04140.x

9 Varghese J, Reddy MS, Venugopal K, Perumalla R, Narasimhan G, Arikichenin O, et al. Tacrolimus-related

adverse effects in liver transplant recipients: Its association with trough concentrations. Indian J Gastroenterol. 2014;33:219-25. https://doi.org/10.1007/s12664-014-0456-0

10 Csikány N, Kiss Á, Déri M, Fekete F, Minus A, Tóth K, et al. Clinical significance of personalized tacrolimus dosing by adjusting to donor CYP3A-status in liver transplant recipients. Br J Clin Pharmacol. 2021;87:1790-800. https://doi.org/10.1111/bcp.14566

11 Jia JJ, Lin BY, He JJ, Geng L, Kadel D, Wang L, et al. "Minimizing tacrolimus" strategy and long-term survival after liver transplantation. World J Gastroenterol. 2014;20:11363-9. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i32.11363

12 Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: A systematic review and meta-analysis. Am J Transplant. 2004;4:583-95. https://doi.org/10.1046/j.1600-6143.2003.00372.x

13 Li HY, Li B, Wei YG, Yan LN, Wen TF, Zhao JC, et al. Higher tacrolimus blood concentration is related to hyperlipidemia in living donor liver transplantation recipients. Dig Dis Sci. 2012;57:204-9. https://doi.org/10.1007/s10620-011-1817-5

14 Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology. 2000;31:864-71. https://doi.org/10.1053/he.2000.5852

15 Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2001;33:464-70. https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172

16 McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS, the principal investigators and institutions of the Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) research group. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. Transplantation. 2002;74:173-81. https://doi.org/10.1097/00007890-200207270-00006

17 Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. En: Child CG, ed. The liver and portal hypertension. Major problems in clinical surgery. Philadelphia: Saunders; 1964. p. 50-8.

18 Santos O, Londoño M, Marín J, Muñoz O, Mena Á, Guzmán C, et al. An experience of liver transplantation in Latin America: A medical center in Colombia. Colomb Med (Cali). 2015;46:8-13. https://doi.org/10.25100/cm.v46i1.1400

19 Kim DG, Kim SH, Hwang S, Hong SK, Ryu JH, Kim BW, et al. Safety of tacrolimus monotherapy within 12 months after liver transplantation in the era of reduced tacrolimus and mycophenolate mofetil: National registry study. J Clin Med. 2022;11:2806. https://doi.org/10.3390/jcm11102806

20 Kapturczak MH, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Pharmacology of calcineurin antagonists. Transplant Proc. 2004;36(Suppl):S25-32. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.01.018

21 Boudjema K, Camus C, Saliba F, Calmus Y, Salamé E, Pageaux G, et al. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs standard-dose tacrolimus in liver transplantation: A randomized study. Am J Transplant. 2011;11:965-76. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03486.x

22 Song JL, Gao W, Zhong Y, Yan LN, Yang JY, Wen TF, et al. Minimizing tacrolimus decreases the risk of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation. World J Gastroenterol. 2016;22:2133-41. https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i6.2133

23 Kim HJ, Lee J, Lee JG, Joo DJ, Kim MS. Clinical association between tacrolimus intra-patient variability and liver transplantation outcomes in patients with and without hepatocellular carcinoma. Sci Rep. 2022;12:16169. https://doi.org/10.1038/s41598-022-20636-3

24 Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Papastergiou V, Tsochatzis E, Thalassinos E, Luong TV, et al. Early tacrolimus exposure after liver transplantation: Relationship with moderate/severe acute rejection and long-term outcome. J Hepatol. 2013;58:262-70. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.019

25 Trunečka P, Boillot O, Seehofer D, Pinna AD, Fischer L, Ericzon BG, et al; for the Tacrolimus Prolonged Release Liver Study Group. Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twice-daily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation. Am J Transplant. 2010;10:2313-23. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03255.x

26 Patel N, Cook A, Greenhalgh E, Rech MA, Rusinak J, Heinrich L. Overview of extended release tacrolimus in solid organ transplantation. World J Transplant. 2016;6:144-54. https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i1.144

27 Gozzo L. Pharmacovigilance and appropriate drug use. Healthcare (Basel). 2024;12:669. https://doi.org/10.3390/healthcare12060669

28 IUPHAR/BPS Guide to pharmacology. CYP3 family. Fecha de consulta: 4 de junio de 2025. Disponible en: https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=263

29 Hsiao CY, Ho MC, Ho CM, Wu YM, Lee PH, Hu RH. Long-term tacrolimus blood trough level and patient survival in adult liver transplantation. J Pers Med. 2021;11:90. https://doi.org/10.3390/jpm11020090

30 Klupp J, Pfitzmann R, Langrehr JM, Neuhaus P. Indications of mycophenolate mofetil in liver transplantation. Transplantation. 2005;80(1 Suppl):S142-6. https://doi.org/10.1097/01.tp.0000187133.53916.8f

31 Sauer IM, Bechstein WO, Neuhaus P. Liver transplantation. En: Holzheimer RG, Mannick JA, editors. Surgical treatment: Evidence-based and problem-oriented. Munich: Zuckschwerdt; 2001. p. 298-305.