



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**SEGUIMIENTO DE NIÑOS CON
TRASPLANTE RENAL QUE RECIBIERON
TRATAMIENTO CON PREDNISONA,
TACROLIMUS Y MICOFENOLATO DE
MOFETILO.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD EN:**

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

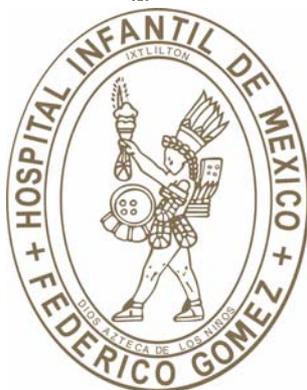
DRA. VERÓNICA RESÉNDIZ NÚÑEZ

TUTOR

Dr. Luís Fernando Velásquez Jones
Jefe del Servicio de Nefrología Pediátrica

ASESOR

Dr. Saúl Teodoro Valverde Rosas
Medico adscrito del Departamento de Nefrologia.



MÉXICO, D. F.

Septiembre

2006.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**SEGUIMIENTO DE NIÑOS CON TRASPLANTE RENAL
QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON PREDNISONA,
TACROLIMUS Y MICOFENOLATO DE MOFETILO**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. VERONICA RESENDIZ NUÑEZ.

TUTOR DE TESIS

Dr. Luís Fernando Velásquez Jones
Jefe del Servicio de Nefrología Pediátrica

Asesor de tesis:

Dr. Saúl Teodoro Valverde Rosas
Médico adscrito al Departamento de Nefrología

MÉXICO, D. F.

Septiembre

2006.

DEDICATORIA

A Dios, por permitirme llegar hasta el fin de un sueño.
A los niños que me enseñaron a sonreír y por dejarme aprender con su dolor.
A mis padres, gracias por tanta libertad, confianza y por su gran amor.
A Lucy, esto es para ti, donde quiera que estés.
A Miguel, Michelle y Jorge, por su cariño e inocencia.
A Luís Enrique, gracias por existir y creer en mí.

ÍNDICE

Introducción	1
Objetivo	9
Material y Métodos	10
Resultados	12
Discusión	17
Conclusiones	27
Anexos	28
Referencias	37

1. MARCO TEÓRICO

El trasplante renal es el tratamiento de elección en los niños con insuficiencia renal crónica terminal. El objetivo de la terapia inmunosupresora después del trasplante renal es una eficaz medida para la prevención del rechazo agudo y crónico con aceptable tolerabilidad y seguridad. El estándar de oro en la terapia de inducción es prevenir la activación de las células T ¹.

El trasplante renal en niños lleva muchos desafíos, como controlar los problemas del rechazo y minimizar efectos colaterales². Los regímenes de inmunosupresión de mantenimiento, afectan los procesos del desarrollo teniendo un impacto desproporcionado en niños. Esto es particularmente verdad en el caso de los corticoesteroides que tienen muchos efectos adversos, tales como: hipertensión, hiperlipidemia, supresión del crecimiento durante los años cruciales de este, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, acné, cataratas y ganancia de peso. Algunos de estos efectos realmente pueden tener efecto devastador en los pacientes pediátricos. En adición, los inhibidores de la calcineurina, que inducen efectos cosméticos, tales como hiperplasia gingival e hirsutismo, afectando especialmente a adolescentes, en los cuales disminuye la sobrevida del injerto por falta de adherencia al tratamiento ².

El primer régimen inmunosupresor usado en la prevención de rechazo agudo en receptores de trasplante renal fue la combinación de esteroides y azatioprina. Aunque estos regímenes habían limitado el éxito, la introducción de los inhibidores de la calcineurina, ciclosporina y más recientemente el tacrolimus, en la terapia de mantenimiento inmunosupresor redujo el riesgo de rechazo agudo ³.

La introducción de nuevas drogas inmunosupresoras, tales como, micofenolato de mofetilo (MMF), Sirolimus, con mecanismos de acción distintos a los inhibidores de calcineurina, y esteroides, han facilitado el desarrollo de terapias evitando estos medicamentos.

La tendencia en la terapia de inducción ha cambiado con el tiempo, de la preparación de anticuerpos policlonales o monoclonales hacia antagonistas de los receptores de interleucina 2 (IL-2) ¹.

El reporte anual del NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study) encontró que entre los pacientes trasplantados en el 2002, 38.5% recibieron basiliximab, 22.6% daclizumab, 7.2% globulina antitimocítica y 31.7% no recibieron terapia de inducción ⁴, no se reportó el uso de OKT 3.

El micofenolato de mofetilo (MMF) se ha convertido en un agente inmunosupresor de uso cada vez más frecuente en trasplante renal pediátrico. Se describen en la literatura estudios que apoyan la eficacia del MMF en reducir los riesgos de rechazo agudo, siendo evidentes su seguridad y tolerabilidad. El MMF ha solucionado algunos de los problemas de su predecesor, la azatioprina, una droga que parecía tener eficacia en la prevención del rechazo agudo y que produjo el efecto colateral significativo de supresión de médula ósea en muchos pacientes⁵.

Dado el efecto antilinfoproliferativo específico que el MMF efectúa en los linfocitos, así como sus beneficios reduciendo el gen de la transcripción del factor fibrogénico, con el potencial de prevenir el daño crónico, el MMF fue anticipado para ser un más específico, menos tóxico, y el agente inmunosupresor más poderoso, es por eso que actualmente los esquemas de inmunosupresión tienen preferencia sobre la azatioprina.

El tratamiento con MMF disminuye la respuesta humoral primaria y secundaria. En el seguimiento de los pacientes trasplantados, el rechazo crónico es asociado con la producción de anticuerpos específicos contra antígenos leucocitarios, se demostró que el uso de MMF y tacrolimus disminuye significativamente la producción de anticuerpos donador específico, previniendo el rechazo crónico en órganos trasplantados⁶.

El MMF sufre hidrólisis presistémica a éster de ácido micofenólico 2-morfolinoetil (MPA), un inhibidor potente de la deshidrogenasa de monofosfato de inosina, bloquea la conversión de inosina a guanósina, esta enzima limita la vía para de la síntesis de purinas de novo teniendo un efecto antiproliferativo de células T y linfocitos B a los que les faltan las enzimas en la síntesis de ácido úrico y son, por consiguiente, dependientes de la vía de novo para la síntesis del nucleótidos ².

Se reportan efectos adversos en el ámbito hematológico como: neutropenia y trombocitopenia, gastrointestinales tales como náuseas, vómito, diarrea y dispepsia, recomendándose disminuir la dosis del medicamento o fraccionar éste en 3 o 4 dosis al día; la hemorragia gastrointestinal ocurre en el 5% de los casos³

Aunque el MMF generalmente es bien tolerado, la terapia óptima puede ser limitada a través de efectos adversos, en particular la toxicidad gastrointestinal, que ocurre por arriba del 45% de los pacientes tratados con MMF ⁷. Los cambios en las dosis del MMF, resulta de efectos adversos con dosis subterapéuticas y el riesgo de eventos de rechazos.

La dosis del MMF están estandarizadas para pacientes adultos a 1200mgm² día. Los primeros resultados sobre el micofenolato de mofetilo en pacientes pediátricos fueron presentados en 1996 ², en donde se examinaron la seguridad, tolerancia y farmacocinética de la vía oral del MMF en 40 recipientes renales pediátricos. Se administraron dos dosis diarias de MMF calculadas 15, 23 y 30mg/kg, combinados con ciclosporina y prednisona, con la opción de usar durante la terapia de inducción globulina anti-timocito.

Se obtuvieron datos importantes acerca de la farmacocinética, las dosis de 23 a 30mg/kg produjeron niveles por arriba de la curva de concentración de ácido micofenólico; al cierre del análisis la farmacocinética indica que en pacientes pediátricos se debe calcular la dosis de acuerdo a la superficie del área corporal, iniciando con dosis 600mgm²ds o 1200mgm²dia. El MMF generalmente fue bien tolerado, aunque los primeros 6 meses después del trasplante, la dosis fue reducida más frecuentemente a causa de la diarrea, que se observó en 37% de los pacientes y leucopenia en 30%. La principal razón de retiro fueron los efectos gastrointestinales (4 pacientes), y los episodios de rechazo requirieron otra terapia inmunosupresora ².

Hay estudios acerca de la farmacocinética del mofetil micofenolato influenciada por otros inmunosupresores, como lo demuestra Guido et al ¹ en donde recomiendan una dosis de MMF de 600mg/m² dividida en dos dosis al día, si se combina con ciclosporina, con tacrolimus la dosis fue reducida a 300mg/m² día 2 veces al día y sin inhibidor de calcineurina la dosis debe ajustarse a 500mg/m² dos veces al día, usando la monitorización de ácido micofenólico.

El propósito del estudio fue evaluar la influencia de los inhibidores del calcineurina y el uso concomitante con el micofenolato de mofetilo.

Se observó que para guardar y mantener la concentración predosis de ácido micofenólico, entre 2 y 5 mcg/ml y evitar efectos adversos, se tenían que disminuir las dosis recomendadas para adultos.

Para esto, se analizaron 13 pacientes que recibieron micofenolato de mofetilo (MMF) sin inhibidor de calcineurina, comparados con 14 pacientes que recibieron MMF con tacrolimus, y 15 pacientes recibieron MMF y ciclosporina A.

Se midieron las concentraciones de ácido micofenólico y aunque las concentraciones por debajo de la curva no eran significativas en los grupos, las dosis por metro cuadrado eran significativamente más bajas en el grupo que recibieron tacrolimus comparados con el grupo de ciclosporina A. La dosis del MMF fue 1158 ± 301 mg/m² por día en el grupo de ciclosporina, 555 ± 289 mg/m² en el grupo de tacrolimus, y 866 ± 401 mg/m² en el grupo sin inhibidor de calcineurina, siendo notable una disminución en la depuración del ácido micofenólico en combinación con tacrolimus. Estos hallazgos sugieren que la ciclosporina interfiere con la excreción biliar de la droga tal como la doxorubicina por la inhibición en la excreción biliar del metabolito y es posible que debido a un mecanismo similar, menos glucuronide (ácido micofenólico-glucuronide) entre a la circulación enterohepática en pacientes con administración concomitante con ciclosporina, resultando en la disminución de la circulación enterohepática y los niveles de bajo de curva de ácido micofenólico, observándose lo contrario en pacientes con tacrolimus ⁸.

El Micofenolato de mofetilo (MMF) ha probado ser una droga altamente efectiva, no nefrotóxica y se asocia con disminución de riesgo de falla del injerto⁹.

Se han propuesto diferentes esquemas de inmunosupresion, uno de los primeros ensayos que se evaluaron con MMF en combinación con tacrolimus (FK 506) fue en la Universidad de Pittsburg, donde se analizaron 206 pacientes, los cuales recibieron tacrolimus con esteroide y otro grupo tacrolimus, mofetilmicofenolato y esteroide. Durante la media del seguimiento a 15 meses, se adiciono mofetilmicofenolato al grupo que solo recibía FK 506/esteroide, se observo disminución de rechazo agudo de 44% a 27%.

Este estudio demostró que la combinación de MMF/FK 506 fue seguro y eficaz en la prevención de rechazo agudo y crónico¹⁰.

Dados estos hallazgos, se prefiere utilizar el esquema actual de inmunosupresion con prednisona, tacrolimus y micofenolato de mofetilo.

Se utilizan dos inmunosupresores que se conocen como inhibidores de la calcineurina, la ciclosporina A (CsA) y el tacrolimus (FK 506), los esquemas actuales de inmunosupresion se han inclinado sobre el uso de FK 506 sobre la CsA.

La ciclosporina (CsA) es un péptido cíclico originado de un hongo, inhibe la respuesta de las células T, bloqueando la producción de interleucina-2 (IL-2). Dentro de los efectos adversos se reportaron, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hipertensión, hiperplasia gingival, susceptibilidad a infecciones e incremento de malignidades. La CsA interactúa con muchas drogas especialmente las que se metabolizan en el citocromo P-450. Esta droga se usaba antes del año 2000 en los esquemas de inducción como inducción en el trasplante renal, por vía intravenosa a altas dosis, disminuyendo esta durante el mantenimiento a dosis de 5-8mgkdia.

La base de datos del NAPRTCS¹¹, reporto el alto riesgo de falla del injerto con reducción de la supervivencia del 5-6% por cada incremento de 1mgkdia en la dosis de mantenimiento de CsA.

El mecanismo por medio del cual produce daño renal, es el incremento en la expresión del factor de crecimiento tisular beta (TGF- β) y osteopontina ayudando a la expresión de genes fibrogenicos originando a la larga fibrosis intersticial crónica, aumenta los niveles de la endotelina , un importante vasoconstrictor originando hipertensión arterial que aunado al efecto directo que causa la CsA sobre la arteriola aferente de vasoconstricción, estimula al sistema simpático, originando un daño renal importante y disminución en la sobrevida del injerto ¹². No se observa el mismo grado de nefrotoxicidad con tacrolimus.

El tacrolimus (FK 506) es un macrolido, que se obtiene de la fermentación del *Streptomyces tsukubaensis*. Los principales efectos adversos que se observan con el uso del tacrolimus son, la sobre inmunosupresion que esta asociada con el incremento en la incidencia de infecciones virales y malignidades, nefrotoxicidad y diabetes mellitus¹³.

La farmacocinética del FK 506, ha sido estudiada en adultos, y no son aplicables estos estudios en niños, principalmente en menores de 6 años. Los cambios en el desarrollo fisiológico producen mayores cambios asociados principalmente a la absorción, distribución, metabolismo y excreción de la droga. Por lo tanto la necesidad de altas dosis en pacientes pequeños¹³

En pacientes pediátricos la bioviabilidad es baja y hay una fuerte correlación entre la concentración debajo de la curva y los niveles en sangre después de la primera dosis.

Se reporta en la literatura, que el uso de tacrolimus produce resultados satisfactorios en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal, recomendando la dosis inicial de 0.15mgkdia, manteniendo las concentraciones en sangre entre 10-15 ng/ml durante los primeros 2 meses postrasplante y entre 5-10ng/ml posteriormente, se ha observado que en niños menores de 6 años la dosis habrá que aumentarla hasta un 50% de lo recomendado¹³.

Ellis et al ¹⁴, comparo los regimenes de tacrolimus (FK 506) y CsA en receptores renales pediátricos. Ellos encontraron que no solo el tacrolimus es

altamente efectivo en inducir tolerancia del injerto, sino que en algunos casos puede usarse como monoterapia, proporcionando una ventaja sobre el crecimiento sin el uso de esteroides. Concluyeron que la ventaja real del tacrolimus sobre la ciclosporina, fue que hubo menos hipertensión, mejor apariencia física y que puede mejorar la sobrevida al largo tiempo. Sin embargo incrementa la incidencia de enfermedad linfoproliferativa, en el grupo tratado con FK 506, especialmente en pacientes Ebstein Bar virus (EBV) negativos que reciben injertos de donadores EBV positivos.

Recientemente, se ha reportado el uso de tacrolimus como agente de terapia de rescate en ambos rechazos agudo y crónico ^{15,16}. La dosis oral de tacrolimus varía de 0.10 - 0.15mg/día ¹⁷, ajustándose según los niveles séricos. Los niveles estándar, depende del uso concomitante con otros inmunosupresores, como se ha comentado asociado al uso de micofenolato de mofetilo.

Los corticosteroides han jugado un papel central importante en la evolución del trasplante renal. Su uso está asociado con cambios relacionados a la dosis, la morbilidad incluye complicaciones óseas, cardiovasculares, metabólicas, cambios en el cuerpo y retardo del crecimiento en niños.

Las estrategias han sido usadas en minimizar estos efectos adversos, incluyendo reducción de la dosis diaria administrada, uso en días alternos y actualmente esquemas con retiro de esteroides. Las dosis mínimas de esteroides han sido asociadas con incremento en los rangos de rechazo agudo, aunque el uso de nuevos inmunosupresores utilizados en la inducción y agentes inmunosupresores han disminuido la incidencia de rechazo agudo del 8 al 23% en pacientes pediátricos.

Ningún protocolo de inducción ha permitido una inmunosupresión completamente libre del uso de esteroides. Actualmente se han establecidos protocolos libres de esteroides, los cuales aún están en investigación.

Los protocolos originales usan triple esquema inmunosupresor con micofenolato de mofetilo, esteroides y tacrolimus, han demostrado la seguridad y eficacia en reducir los riesgos de rechazo agudo y crónico, se ha podido modificar la dosis recomendada para adultos adecuándola a la población

pediátrica, utilizando mediciones, principalmente de ácido micofenólico y evitar efectos tóxicos con inmunosupresores asociados, así como disminución de las dosis recomendadas por efectos adversos lo que puede poner en riesgo la supervivencia del injerto, es por eso que este trabajo tendrá que proveer las bases para adecuar la terapéutica a nuestra población, de acuerdo a los resultados, ya que no hay estudios publicados acerca de la supervivencia, evolución, y efectos adversos de los inmunosupresores, principalmente del micofenolato de mofetilo de niños trasplantados en México, se observará la importancia de medir niveles de algunos inmunosupresores, tales como ácido micofenólico para adecuar la dosis de micofenolato de mofetilo, disminuir la utilización de dosis subóptimas que lleven a la disminución de la supervivencia del injerto, por efectos adversos.

Actualmente se está estudiando un nuevo esquema de inmunosupresión en receptores de trasplante renal vivo relacionado, libre de inhibidores de la calcineurina en el NAPRTCS utilizando, esteroides, micofenolato de mofetilo y sirolimus.

2. OBJETIVO

1. Observar la sobrevida del injerto en pacientes trasplantados que recibieron prednisona, tacrolimus y micofenolato de mofetilo.
2. Identificar los efectos adversos mas frecuentes por el uso de micofenolato de mofetilo.
3. Describir la frecuencia de infecciones en pacientes postrasplantados con el uso de prednisona, tacrolimus y micofenolato de mofetilo.
4. Describir la supervivencia del injerto y su función al los 6, 12 y 15 meses postrasplante.
5. Describir la frecuencia de rechazo agudo y crónico, con el uso de prednisona, tacrolimus y micofenolato de mofetilo.
6. Describir el tipo de infecciones en pacientes postrasplantados con el uso de prednisona, tacrolimus y micofenolato de mofetilo.

3. MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron pacientes trasplantados de donador vivo o cadavérico, del 2004 al 2005.

Se incluyeron en el estudio 22 pacientes, 15 varones y 7 mujeres. Un paciente fue menor de 6 años, 4 tuvieron entre 6 y 10 años, 13 tuvieron entre 11 y 15 años y 4 tuvieron entre 16 a 20 años.

Todos los pacientes recibieron su primer trasplante.

De donador vivo relacionado fueron 14 pacientes, 7 pacientes recibieron donación de la madre, 6 pacientes del padre, 1 paciente de tía paterna, 8 pacientes recibieron donación cadavérica.

Las causas de la insuficiencia renal aguda fueron las siguientes: 12 pacientes con hipoplasia renal, 2 pacientes con gloméruloesclerosis focal y segmentaria y discinergia vesical, 2 pacientes con valvas uretrales posteriores y reflujo vesicoureteral (RVU) grado V, 1 paciente con glomerulonefritis rápidamente progresiva, 1 paciente con riñones poliquísticos AR, 1 paciente con Sx Alport, 1 paciente con Sx Prune Belly, 1 paciente con proliferación mesangial focal, 1 paciente con estenosis de la arteria renal izquierda y RVU GIV.

A todos los pacientes se les realizó HLA, 21 pacientes compartieron un haplotipo con pruebas cruzadas negativas, 1 paciente no compartió haplotipos con la donadora, en los pacientes con donación cadavérica las pruebas cruzadas fueron negativas.

Se seleccionaron todos los pacientes que recibieron como base de esquema de inmunosupresión prednisona, tacrolimus y micofenolato de mofetilo, con o sin terapia de inducción con basiliximab, y que el tiempo mínimo de seguimiento postrasplante fuera de 12 meses.

Las dosis de inmunosupresores que se utilizaron en todos los pacientes postrasplantados, fueron las siguientes: prednisona 2mgkdía (dosis máxima 60mg/día), tacrolimus 0.10mgkdía, micofenolato de mofetilo 1200mgm2día, todos recibieron 2 dosis de metilprednisolona a 10mgkds.

La dosis del tacrolimus fue cambiando de acuerdo a los niveles, tomando como rango de referencia 5-10mcg/dl.

Las dosis de micofenolato de mofetilo fueron disminuidas o suspendidas por efectos adversos e incrementadas cuando se resolvían. No se realizaron niveles de ácido micofenólico.

Se utilizaron dos dosis de basiliximab, como terapia de inducción a los días 0 y 4to postrasplante, los mayores de 35 kg, recibieron 20mg/ds, menores de 35 kg 10mg/ds.

El tratamiento inicial de los eventos de rechazo fue la utilización intravenosa de metilprednisolona a 10mgkds por 3 días. En los casos de resistencia a esteroide se utilizó tacrolimus a dosis de rescate 0.15mgkdia.

DEFINICIONES:

RECHAZO AGUDO: fue sugerido por clínica y hallazgos de laboratorio, principalmente elevación de la creatinina 0.3mg/dl respecto a la basal, y se confirmó con biopsia renal en todos los casos.

RECHAZO CRONICO: incluyó deterioro progresivo de la función renal y glomerulopatía del trasplante y/o cambios vasculares en la biopsia renal. Se utilizó la clasificación histopatológica de Banff.

La depuración renal fue valorada por método de Schwartz

3.1 Metodología

Se realizó un análisis descriptivo, retrospectivo, utilizando medidas de tendencia central, se utilizó el programa SPSS 13.0.

4. RESULTADOS

Características de la población:

Se incluyeron en el estudio 22 pacientes, 15 varones (68.2%) y 7 mujeres (31.8%). Un paciente fue menor de 6 años, 4 tuvieron entre 6 y 10 años, 13 tuvieron entre 11 y 15 años y 4 tuvieron entre 16 a 20 años (grafica 1)

Pacientes y supervivencia del injerto:

La supervivencia de los 22 pacientes examinados fue del 100% a 12 y 15 meses de seguimiento. La supervivencia del injerto al mismo tiempo de seguimiento fue del 100%.

Rechazo agudo, crónico y toxicidad por inhibidores de calcineurina (ICN)

Cinco pacientes (22.5%) presentaron rechazo agudo del injerto. El rechazo agudo se presentó en un paciente en los primeros 6 meses postrasplante, en 2 pacientes después de los 6 meses, y en los dos pacientes restantes después de los 12 meses postrasplante.

La media entre el trasplante renal y el rechazo agudo fue de 253.6 días.

Todos los pacientes tuvieron elevación de la creatinina respecto a la basal y el diagnóstico en todos los casos se confirmó con biopsia renal.

Después del tratamiento con metilprednisolona en bolos intravenosos (10mgkds cada 24 hrs, 3 dosis), se observó retorno de la creatinina a sus valores basales, en cuatro pacientes, en el quinto paciente no se observó respuesta por lo que recibió tratamiento con tacrolimus en dosis de rescate (0.17mg/Kg/día), sin respuesta a este último tratamiento (la creatinina en suero permaneció en el nivel de 2.9mg/dl, con un valor basal de referencia de 1.9mg/dl).

En un paciente que presentó rechazo agudo, se observó en el estudio histopatológico imágenes sugestivas de lesión por tacrolimus, por lo cual simultáneamente al tratamiento de rechazo, se redujo la dosis del tacrolimus durante 2 semanas, al continuar sin cambios en la creatinina, se suspendió el tacrolimus por 2 meses.

12

En 3 pacientes (13.6%) se reportó rechazo crónico leve. En los 3 pacientes se reportó rechazo crónico leve después de los primeros 6 meses postrasplante.

En un paciente se reporto simultáneamente en el estudio histopatológico imágenes sugestivas de toxicidad por tacrolimus. La media entre el trasplante y el rechazo crónico leve fueron 260 días.

La toxicidad por tacrolimus, se presentó en 3 pacientes (13.6%), en 2 pacientes durante los primeros 6 meses postrasplante y en el paciente restante se reportó simultáneamente rechazo crónico leve en estudio histopatológico, después de los primeros 6 meses postrasplante. En los tres pacientes el tratamiento fue la disminución de las dosis de tacrolimus. La media entre el trasplante renal y la toxicidad fue de 135.3 días.

Función del injerto.

La depuración de creatinina (DC) fué evaluada en base a la creatinina sérica y la fórmula de Schwartz.

A las dos semanas postrasplante de los 22 pacientes, se observó un promedio de la DC de 93.1mlmin^{1.73}, estos valores variaron de 93.1mlmin^{1.73} a 77.6mlmin^{1.73} de las 2 semanas a los 12 meses postrasplante.

Los pacientes que no tuvieron rechazo agudo o crónico, se observo, en los 15 pacientes (67.5%) un promedio de la DC en los primeros 6 meses postrasplante de 85.5 mlmin^{1.73} y a los 12 meses 86.5mlmin^{1.73}.

En lo que respecta a los pacientes en los cuales se observó rechazo agudo, en cinco pacientes, el promedio de la DC basal fue 73.9mlmin^{1.73}. En el paciente que presento rechazo agudo durante los primeros 6 meses postrasplante la DC a los 6m fue 33.9mlmin^{1.73}, a los 12 meses 78.3mlmin^{1.73}. Los dos pacientes que tuvieron rechazo agudo después de los 6 meses postrasplante, se observo un promedio en la DC basal de 99.2mlmin^{1.73}, a los 12 meses el promedio en la DC fue de 44.2mlmin^{1.73}. En los dos pacientes restantes, que presentaron rechazo agudo después de los 12 meses postrasplante, se observó una DC basal de 85.6mlmin^{1.73}, a los 15 meses el promedio en la DC fue de 75.6mlmin^{1.73}.

En los pacientes que se reporto rechazo crónico leve, tres pacientes, el promedio basal de la DC fue de 68.2mlmin^{1.73}, a los 12 meses postrasplante la DC observada fue 39.5mlmin^{1.73}.

Efectos adversos por uso de micofenolato de mofetilo.

La leucopenia fue el efecto adverso mas frecuente, se observo en 8 pacientes (36.4%). Las cifras de leucocitos en sangre variaron de 1300 a 4100/mm³, durante los episodios de leucopenia. En 3 pacientes se normalizaron las cifras de leucocitos al disminuir la dosis de MMF (25 al 50% de la dosis inicial). El tiempo de reducción de la dosis vario de 2 a 5 meses.

En los cinco pacientes restantes, se necesito suspender transitoriamente el MMF, ya que no se observo recuperación en la cifra de leucocitos en sangre con la disminución inicial de la dosis del MMF del 25 al 75%, después de este tiempo de suspensión, que fue de 1 a 2 meses, se observo aumento en la cifra de leucocitos en sangre en 4 pacientes y en un paciente se suspendió 9 meses. Solo en un paciente que no respondió a la disminución de la dosis, ni a la suspensión del MMF fue cambiado a azatioprina, por persistir con leucopenia.

La segunda complicación, fue la infección por CMV, se observó en 4 pacientes (18.2%). Tres pacientes, de acuerdo a serologías pretrasplante para CMV, fueron catalogados como riesgo intermedio (D+/R+), uno de estos pacientes recibió profilaxis durante 15 días con ganciclovir por falta de serologia pretrasplante y se observó infección por CMV a los 13 meses postrasplante. Los dos pacientes restantes, el promedio en días del trasplante a la infección por CMV fue de 105 días y el tratamiento en los tres pacientes fue con ganciclovir 5mgkgds, cada 12 hrs y la duración del tratamiento vario de 14 a 21 días.

Un paciente se catalogo como de alto riesgo para CMV (D+/R-), recibió tratamiento postrasplante con ganciclovir intravenoso a dosis de 5mgkgdía, en dos dosis, durante 15 días, completando 100 días de tratamiento con valganciclovir vía oral 450mg cada 12 horas.

Se observó infección por CMV, 15 días posteriores al término de la profilaxis con valganciclovir, a los 3 meses 15 días postrasplante. El tratamiento para la infección para CMV fue con ganciclovir 5mgkgds, en dos dosis, durante 14 días.

La diarrea se observó 3 pacientes (13.6%), dentro de los primeros 6 meses postrasplante, el rango de episodios de diarrea por paciente fue de 1 a 3. La dosis media de MMF fue 1483.3mg/día.

En los 3 pacientes se ajustó la dosis del MMF al 50% y en un paciente después de 2 cuadros de diarrea, se fraccionó la misma dosis. El tiempo de ajuste de la dosis de MMF varió de 2 a 5 meses. Después de estas modificaciones al tratamiento, se observó cese de la sintomatología. En un paciente se observaron 3 eventos de diarrea, dos eventos fueron asociados a infecciones, uno por CMV y otro a C.difficile.

No se observó relación con los eventos de rechazo agudo en estos pacientes.

Tipo de Infecciones.

En 13 pacientes (59.1%), no hubo infecciones.

La infección por citomegalovirus se observó en 4 pacientes (18.2%).

La infección por VBK se reportó en 4 pacientes, se realizó investigación de VBK en orina con PCR y se reportó positiva en los 4 pacientes. El promedio en días entre el trasplante renal y la infección por VBK fue de 262.7 días. La dosis recibida de MMF en promedio fue 1375mg/día, tacrolimus 4.3mg/día y prednisona 6.5mg/día. A 3 pacientes se les disminuyó la dosis de MMF del 25 al 50% de la dosis inicial, en un paciente no se realizaron cambios en la inmunosupresión. El tiempo de disminución de la dosis de MMF fue de 2 a 3 meses.

En todos los casos hubo elevación de la creatinina respecto a la basal, a ningún paciente se le realizó biopsia renal.

La PCR (polimerasa de cadena reversa) en orina varió de 1.13×10^9 a 5.66×10^{10} /mcg RNA total.

La infección por Epstein Bar virus (EBV) y virus BK (VBK) asociado, se observó en un paciente (4.5%), el tiempo entre la infección y el trasplante renal fue de 70 días, el estudio histopatológico reportó glomerulonefritis intersticial probablemente viral y datos de rechazo agudo leve IA según la clasificación de Banff. Se reportaron células en señuelo positivas en muestra de orina aislada,

confirmándose infección por VBK y PCR para EBV positiva en leucocitos 55 genomas y en plasma ++ 8196. Se administraron 3 bolos de metilprednisolona 10mgkds, en 3 dosis c/24hrs, y se suspendió el MMF durante 1 semana.

Las dosis de MMF recibidas postrasplante al momento del cuadro de rechazo e infección por VBK y EBV, variaron de 3000mg/día (2727mgm2dia) y 1500mg/día

(1363.6mgm2dia), tacrolimus 6mg/día (0.18mg/k/día) y 7mg/día (0.21mg/k/día) y prednisona en dosis de reducción variando de 1mg/k/día a 0.5mg/k/día.

La infección por EBV se reportó en un paciente (4.5%), con PCR positiva para EBV en leucocitos y plasma. El tiempo entre la infección y el trasplante renal fué de 494 días. Se disminuyó la dosis de MMF a 1282mg/m2/día (1000mg/día) con dosis previa de 1363.7mg/m2/día (1500mg/día), simultáneamente se disminuyó la dosis de tacrolimus de 4mg/día (0.11mg/k/día) a 1mg/día (0.02mg/k/día) durante 3 meses.

En las 5 biopsias realizadas en 5 pacientes no se documento ninguna lesión histológica que pudiera corresponder a enfermedad linfoproliferativa, ni se presentaron manifestaciones clínicas sistémicas que llevaran a sospechar este diagnostico.

5. DISCUSIÓN

El mayor adelanto que permite la supervivencia del injerto ha sido el uso de drogas inmunosupresoras que regulan la respuesta inmune. El North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS), revisó las tendencias en el uso de inmunosupresores de 1987 a 1997¹². El estándar de la triple terapia era la prednisona (PDN), azatioprina (AZA) y ciclosporina A (CsA) usados en la mayoría de los pacientes (80 al 85%), de 1987 a 1993, disminuyó su uso y solo se observó en el 30%. Esto se atribuye a la introducción del micofenolato de mofetilo (MMF) que reemplazó a la AZA. El uso del MMF se incrementó de 6.5 a 35.8% de 1996 a 1997. Durante este mismo periodo de tiempo, el uso de la ciclosporina y prednisona permanecieron estables: 83.1 versus 35.8% y el uso de tacrolimus incrementó de 2.5% al 10.8%. Más recientemente, en el reporte anual del 2003, demostraron que los cambios continúan en las estrategias inmunosupresoras con el incremento en el uso de tacrolimus y sirolimus. Entre los pacientes trasplantados en el 2002, 41.1% recibieron CsA, 52.2% tacrolimus, 67.1% MMF, 19.3% sirolimus y 1.9% AZA a 30 días del trasplante⁴.

Por las razones anteriormente descritas, desde agosto del 2004, se inició el manejo de los pacientes con trasplante renal con esquema de triple terapia con prednisona, tacrolimus y micofenolato de mofetilo.

Se ha hecho énfasis en la base de la inmunosupresión con micofenolato de mofetilo (MMF), por su efecto altamente inmunosupresor sin nefrotoxicidad, observándose beneficios en preservar a largo tiempo la función renal del injerto en relación con la azatioprina.

Por esa razón, el MMF se ha vuelto un componente integral en el régimen de inmunosupresión de mantenimiento que busca minimizar la toxicidad de los inhibidores de la calcineurina y esteroides³.

La Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) ocurre en todos los grupos de edad siendo la más alta incidencia entre los 14 y 16 años, con una incidencia entre 1.5 - 3.0 por cada 1000 niños¹⁸.

En este trabajo observamos que 59.1% de los pacientes tuvo un rango de edad entre 11 y 15 años, 15 varones y 7 mujeres, ver grafica 1. Observando una correlación entre la edad de presentación de la IRCT y el momento del trasplante renal, reportada en la literatura.

En el seguimiento de los pacientes a 6, 12 y 15 meses, se observa que la sobrevida de los 22 pacientes y del injerto fue del 100%.

El rechazo agudo ocurrió en 5 pacientes que represento el 22.5%. El rechazo agudo se presentó en un paciente en los primeros 6 meses postrasplante, en 2 pacientes después de los 6 meses, y en los dos pacientes restantes después de los 12 meses postrasplante.

Hay varias revisiones que hacen referencia a la incidencia de rechazo agudo, en donde comparan el esquema tradicional de inmunosupresion, con el esquema actual y con dos dosis de MMF AZA/FK 506, MMF 1gr/ FK 506, MMF 2gr/ FK 506¹⁹, estos estudios fueron evaluados en pacientes adultos, ya que es la base de los estudios utilizados para pacientes pediátricos. La incidencia de rechazo agudo a un año de seguimiento fue de 32.2% con AZA/FK 506, 32.2% con MMF 1gr/ FK 506 y 8.6% con MMF 2gr/ FK 506, no hubo diferencia significativa entre la supervivencia del paciente y del injerto en los tres grupos, recomendándose en este estudio una dosis de 2gr/día de MMF en pacientes adultos, de estos estudios derivan las dosis de 1200mg/m²/día utilizadas en pacientes pediátricos.

Los primeros estudios que evaluaron la eficacia y seguridad del MMF en recipientes pediátricos, fueron en 1997, en la Universidad de Los Ángeles². Se evaluaron a 37 pacientes y se utilizaron dosis de MMF 8 – 30 mg/kg, y globulina anti-timocito como terapia de inducción, la media de seguimiento fue a 11 meses. La incidencia de rechazo agudo fue del 13%, a un año del trasplante. En el 2000, fueron reexaminados estos mismos pacientes, en los cuales se había usado terapia de inducción con globulina anti-timocito y basiliximab, encontraron una incidencia de rechazo agudo en el 17% de los pacientes con basiliximab². En 1999, Benfield realiza un estudio donde incluyo 36 pacientes, comparo 2 esquemas de inmunosupresion con MMF y AZA, reporto 25% de rechazo agudo con MMF y 39% con AZA.

Este estudio fue uno de los primeros en los que se utilizó dosis de MMF calculada de acuerdo a la superficie corporal, la cual ha sido recomendada en niños.

En un estudio multicéntrico ⁵, se evaluó la eficacia y seguridad del MMF, en pacientes trasplantados que recibieron además inhibidor de calcineurina y prednisona. La terapia de inducción fue opcional en un estudio, y en 2 estudios no se utilizó terapia de inducción. La incidencia de rechazo agudo a 6m y 12 m del trasplante en el grupo con MMF fue de 28% a 37%.

Diversos estudios en niños han comparado la frecuencia de rechazo agudo en pacientes tratados con triple esquema a base de PDN, CsA, AZA en relación al esquema de PDN, FK 506, MMF, con esto se demostró la disminución en la frecuencia del rechazo. En un estudio multicéntrico, se estudiaron 196 pacientes⁶, se compararon dos grupos, un grupo 1 recibió FK 506, AZA, PDN, el grupo 2 recibió CsA, AZA, PDN, se reportó una baja incidencia de rechazo agudo clínico del grupo 1 comparado con el grupo 2, de 36.9% versus 59.1% respectivamente. Hubo diferencia significativa cuando se analizó el estudio histopatológico, se reportó 16.5% de rechazo agudo en el grupo 1, comparado con el grupo 2, de 39.8%. En un estudio retrospectivo del NAPRTCS se observaron 986 pacientes, tratados con CsA, MMF, PDN, o FK 506, MMF, PDN, revelaron que el FK 506 y CsA en combinación con el MMF y esteroide, produce similar rango de rechazo agudo a un año de seguimiento, sin embargo la asociación de MMF, FK 506 mejora la función del injerto a 1 y 2 años de seguimiento, comparado con el grupo de CsA, MMF.

En el estudio de Ferraris ²⁰, se incluyeron 29 pacientes, tratados con MMF, CsA comparados con el grupo tradicional de AZA, CsA, ambos grupos con esteroide, observaron una frecuencia de rechazo agudo de 20.6% en el grupo de CsA, MMF y en el grupo tradicional 58.6%. En este estudio la disminución del rechazo agudo fue asociado con la protección contra el deterioro de la función renal, proporcionado por el MMF.

Si bien es cierto nuestra serie de casos es pequeña, de 22 casos, el porcentaje de rechazo agudo fue del 22.5% semejante a lo que se reporta en la literatura con el esquema actual de inmunosupresión.

La media de días entre el trasplante y el rechazo agudo fue de 212 días. La media observada en algunos estudios es de 50 a 350 días, y va de acuerdo al tipo de inducción que se utiliza.

En un estudio en Estados Unidos, se estudiaron 2 grupos de pacientes, en el grupo 1 se administro como terapia de inducción basiliximab y el grupo 2, control, sin inductor, se observo una incidencia de rechazo agudo en el grupo 1 del 30% y el grupo 2 del 44%, a 6 meses de seguimiento. El basiliximab, va dirigido contra las cadenas alfa del receptor de la IL-2, la administración de la primera dosis causa saturación del receptor de IL-2 a los 30 min con la administración de la segunda dosis, provee niveles del basiliximab durante 30 a 45 días, lo que protege de los eventos de rechazo en este periodo de tiempo.

El uso de basiliximab se ha relacionado con disminución en los eventos de rechazo agudo dentro de los primeros 3 meses postrasplante renal desde su uso rutinario en el Hospital que fue a partir de marzo del 2005, solo se observó un evento de rechazo agudo a los 45 días postrasplante y dos pacientes a los 6m postrasplante.

El rechazo crónico se observo en 3 pacientes que represento el 13.6%, En los 3 pacientes se reporto rechazo crónico leve después de los primeros 6 meses postrasplante. En un paciente se reporto simultáneamente en el estudio histopatológico, imágenes sugestivas de toxicidad por tacrolimus y en un segundo paciente, se agrego rechazo agudo limítrofe, dentro de los 12 meses de seguimiento se reporto en nuevo estudio histopatológico, rechazo crónico leve.

Se ha reportado que los eventos de rechazo agudo son el principal factor para desarrollar nefropatía crónica ⁸. En un paciente se reporto nefropatía crónica leve y simultáneamente rechazo agudo, pero los otros 2 pacientes tuvieron un evento de intoxicación por tacrolimus meses antes de la nefropatía crónica leve, esto viene en relación con lo que se describe en la literatura, donde se mencionan los factores de riesgo que son considerados para desarrollar nefropatía crónica del trasplante y los dividen en 2 grupos,

los que son dependientes de aloanticuerpos como: eventos de rechazo agudo y rechazo crónico subclínico, el segundo grupo de refiere a los que no son mediados por aloanticuerpos como son: diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, infección por CMV, o intoxicación por medicamentos haciendo referencia a los inhibidores de calcineurina.

Se ha propuesto en la literatura, que los inhibidores de calcineurina (tacrolimus y ciclosporina A) están implicados en el desarrollo de procesos fibróticos. Murphy et al ²² realizó un estudio multicentrico, prospectivo en donde comparo el tacrolimus con ciclosporina A, y observo a un año de seguimiento del trasplante renal, que hubo un aumento significativo en la fibrosis intersticial en los pacientes tratados con ciclosporina A, comparados con los pacientes que utilizaron tacrolimus. Esto fue cuantificado usando histomorfometria en las biopsias de los pacientes, también reporto una supervivencia del injerto mas alta en los pacientes con tacrolimus del 81% comparados con 60% de los pacientes tratados con ciclosporina A, esto se relaciono con el mayor daño intersticial ocasionado por la CsA.

Es por eso que se recomienda actualmente la sustitución de la ciclosporina por el tacrolimus, aunque en estudios mas recientes, sé esta tratando de sustituir completamente a los inhibidores de calcineurina por otros agentes.

Los eventos de toxicidad por el tacrolimus en esta revisión de casos, se observaron a los 6 meses postrasplante, y se relaciona con lo mencionado por Montini et al ¹³, en un estudio de farmacocinética del tacrolimus, reporto que hay una aumento progresivo en la curva de concentración máxima de tacrolimus después de primeros 6 meses y antes de este tiempo la concentración se mantiene por debajo de la curva, aumentando las concentraciones en sangre después de este tiempo estabilizándose posteriormente. Estos datos indicaron que hay cambios en cuanto a la absorción y metabolismo durante estos primeros 6 meses. También el rol de otros medicamentos juega un papel importante en el metabolismo del tacrolimus, los esteroides incrementan los niveles en sangre del tacrolimus, 2 de los pacientes tuvieron previamente evento de rechazo agudo y por lo tanto se utilizaron dosis altas de esteroides para este, lo que pudo contribuir a la toxicidad por tacrolimus.

En varios estudios se ha comparado el uso del MMF con la Azatioprina (AZA) y en todos se ha reportado una mayor protección de nefropatía crónica con el uso de MMF, como se describe en un estudio de Rose ²¹, este autor encontró una ventaja significativa del MMF sobre la AZA en reducir la respuesta humoral.

Se observó que el MMF antagoniza la activación de células mesangiales implicadas en la nefropatía crónica del trasplante, por lo que el uso del MMF puede ayudar a mantener la función del injerto aun cuando se reporte nefropatía crónica.

Observamos que hubo una disminución importante en cuanto a la función del injerto con disminución de la filtración glomerular respecto a la basal en uno de los casos, observándose en pacientes que tuvieron eventos de rechazo agudo, y en los que se reportó nefrotoxicidad por tacrolimus. Estos dos eventos se han reportado como principales factores de riesgo para desarrollar rechazo crónico y progresar a Nefropatía crónica del trasplante. Se ha reportado que el uso de micofenolato de mofetilo permite reducir la dosis de inhibidores de calcineurina y en algunos casos retirarlo, evitando efectos adversos, principalmente en los pacientes con nefrotoxicidad, el resultado será mejorar la función renal ¹⁹.

Dentro de los efectos adversos observamos que el más frecuente fue leucopenia en 8 pacientes (36.4%), seguido de los eventos de infecciones por citomegalovirus (18.2%), diarrea en 3 pacientes (13.6%) y en 5 pacientes no se observó efectos adversos (grafica 4). Estos efectos adversos se han reportado frecuentemente asociados al uso de MMF, relacionando concentraciones por arriba de la curva de concentración de ácido micofenólico. Nuestros resultados fueron similares con lo reportado en la literatura, ya que en un estudio publicado por Bunchman et al ²², se observaron efectos adversos en 10 de 28 pacientes, y variaron de acuerdo a la edad, en menores de 6 años aumento la frecuencia de diarrea se reportó en 24% de los pacientes y leucopenia en el 30% de los pacientes, de 6 a 12 años fue evidente la disminución de diarrea en el 12% de los pacientes predominó la leucopenia en el 24% de los pacientes, en mayores de 12 años hasta los 18 años,

22

se observaron efectos adversos mínimos, predominando la leucopenia en el 12% de los pacientes y diarrea solo en el 3% de los pacientes.

En este estudio, observamos una frecuencia de diarrea del 3% ya que solo hubo un niño menor de 6 años, se reportaron dos eventos de diarrea, ameritando disminución y fraccionamiento de la dosis de micofenolato de mofetilo, se descarto solo en una ocasión causa infecciosa de diarrea. Los otros dos pacientes fueron mayores de 12 años, que contribuyeron el 9% de los casos. Mientras que la leucopenia fue más frecuentemente observada, en 8 pacientes, 36.4%, de estos, 5 pacientes tuvieron entre 6 y 12 años, que represento el 62.5%, 3 pacientes tuvieron de 12 a 18 años, que represento el 37.5%, hay una correlación

de efectos adversos y la edad del paciente, se menciona que los efectos adversos disminuyen con la edad.

Aunque el micofenolato de mofetilo es bien tolerado, la terapia optima puede ser limitada ya que la toxicidad gastrointestinal se reporta por arriba del 45% de los pacientes, dentro de los primeros 6 meses del trasplante, lo que ocasiona disminución de la dosis terapéutica y suspensión del micofenolato de mofetilo, aumentando la incidencia de rechazo agudo comparados con los pacientes que no desarrollan intoxicación gastrointestinal, 30.2% a 19.4%, disminuyendo la sobrevivencia del injerto a 4 años ⁷, esto en relación con la utilización de dosis subterapéuticas. Se observó que la mayoría de nuestros pacientes desarrollaron su primer evento de diarrea dentro de los primeros 6 meses postrasplante.

Hay estudios acerca de la farmacocinética del mofetil micofenolato influenciada por otros inmunosupresores, como lo demuestra Guido et al ¹ en donde recomiendan una dosis de MMF de 600mgm² dividida en dos dosis al día, si se combina con ciclosporina, con tacrolimus la dosis fue reducida a 300mgm² día 2 veces al día y sin inhibidor de calcineurina la dosis debe ajustarse a 500mgm² dos veces al día, usando la monitorización de ácido micofenólico. El propósito del estudio fue evaluar la influencia de los inhibidores del calcineurina y el uso concomitante con el micofenolato de mofetilo y su importancia en la prevención de efectos adversos.

Se observó que para guardar y mantener la concentración predosis de ácido micofenólico, entre 2 y 5 mcg/ml y evitar efectos adversos, se tenían que disminuir las dosis recomendadas para adultos.

Para esto, se analizaron 13 pacientes que recibieron micofenolato de mofetilo (MMF) sin inhibidor de calcineurina, comparados con 14 pacientes que recibieron MMF con tacrolimus, y 15 pacientes recibieron MMF y ciclosporina A. Se midieron las concentraciones de ácido micofenólico y aunque las concentraciones por debajo de la curva no eran significativas en los grupos, las dosis por metro cuadrado eran significativamente más bajas en el grupo que recibieron tacrolimus comparados con el grupo de ciclosporina A. La dosis del MMF fue 1158 ± 301 mg/m² por día en el grupo de ciclosporina, 555 ± 289 mg/m² en el grupo de tacrolimus, y 866 ± 401 mg/m² en el grupo sin inhibidor de calcineurina, siendo notable una disminución en la depuración del ácido micofenólico en combinación con tacrolimus.

Estas dosis se recomiendan para su uso en pacientes pediátricos, en este estudio se utilizó la dosis recomendada de 1200mg/m²/día, hasta tener a la disposición la medición de niveles de ácido micofenólico.

Observamos infección por CMV en 4 pacientes y por VBK en 4 pacientes.

La causa de hospitalización más frecuente en pacientes pediátricos dentro de los primeros 2 años es el rechazo agudo y las infecciones. En 1997 según el reporte del NAPROTCS, la principal causa de muerte fue por infecciones bacterianas y eventos cardiopulmonares. Se mencionan que las principales infecciones que se presentan de 0 a 1 mes postrasplante son por infección de vías urinarias, virus herpes simple, infecciones relacionadas a herida quirúrgica bacterianas o por hongos, de 1 mes a 6 meses, infección por CMV, herpes virus 6, virus BK, varicela zoster, virus respiratorios de la comunidad, más de 6 meses, infección de vías urinarias, virus BK, disminuyendo su frecuencia²². Se menciona que con las nuevas terapias de inmunosupresión, se ha logrado disminuir los eventos de rechazo agudo debido a la sobre inmunosupresión, aumentando el riesgo de infecciones, principalmente en pacientes en los que han presentado eventos de rechazo comparados con los que no desarrollan rechazo.

En un estudio tricontinental ²⁴, se observó una mayor incidencia de infección por CMV en pacientes que recibieron altas dosis de MMF 3gr/día comparados con los que recibieron 2gr/día, 11% contra 7%. La relación entre la dosis de los agentes inmunosupresores ha sido bien documentada, se reporta que con el uso del OKT3 aumenta la incidencia de infección por CMV, el riesgo es menor con anti- CD 25, basiliximab.

Se ha asociado la infección por CMV como factor indirecto en los episodios de rechazo agudo ²⁵.

Los inmunosupresores que no han sido asociados al incremento del riesgo de infección por CMV, son tacrolimus y CsA.

En un estudio europeo ¹⁹, randomizado, compararon el FK 506 y CsA en combinación con AZA y esteroide, no observaron diferencias significativas en la incidencia de infecciones durante los primeros 6 meses postrasplante, con FK 506 68.9% y 64.5% con CsA., no se mencionan el tipo de infecciones. En el estudio de Ferraris ²⁰, se reportó una incidencia del 10% de infección por CMV en el grupo CsA, AZA y en el grupo control CsA, MMF.

En el estudio de Cransberg et al ²⁶, donde compararon dos esquemas de inmunosupresión con MMF, CsA y esteroides, con el grupo histórico CsA, AZA, esteroide, se observó una incidencia de infección por CMV del grupo estudiado del 11%, y el grupo histórico de 26%.

En la presente revisión observamos 18.2% de infecciones, 4 de 22 pacientes con infección por CMV, no hubo relación con altas dosis de MMF, como se menciona en la literatura, el promedio de la dosis utilizada previo a la infección por CMV fue 1176mg/día de MMF. En un paciente si hubo relación con evento de rechazo agudo, el cual lo presentó 2 meses posterior a la infección por CMV, si bien este es un factor indirecto, este bien documentado que el uso de altas dosis de esteroide predispone a cuadros de infecciones. No encontramos relación con lo reportado en la literatura.

Se ha observado que la introducción de agentes inmunosupresores como, MMF y FK 506, juegan un factor causal en la nefritis por VBK²⁹ sin embargo, esta infección se ha visto en quienes nunca han recibido esta combinación de inmunosupresores, así como en los que reciben sirulimus.

La prevalencia de viruria por BK, viremia y nefritis después del trasplante renal se ha estimado en 30,13 y 8% respectivamente. En el Hospital de Wisconsin, se reporta una prevalencia de nefritis por VBK de 4.2%. La falla renal progresiva se observa en aproximadamente 30 - 60%.

La ocurrencia de nefritis por VBK no es específica de un régimen de inmunosupresión, pero puede relacionarse con el grado global de inmunosupresión. En un estudio prospectivo por Brennan et al ²⁹ se evalúa la diferencia entre viremia y viruria con tres combinaciones de inmunosupresión, la viruria fue alta con FK 506-MMF 46%, comparada con CsA-MMF 13% y la elección del inhibidor de calcineurina u otro inmunosupresor no influye en la nefritis por VBK.

En este estudio reportamos 4 de 22 pacientes con infección por VBK, 18.2%, no confirmamos nefritis por VBK ya que no se les realizó biopsia renal, nuestra frecuencia fue menor a lo reportado en el estudio descrito respecto a la viruria, más sin embargo en ninguno de los casos se realizó biopsia renal para diagnóstico de nefritis por VBK en ninguno de los casos hubo asociación con evento de rechazo agudo.

6. CONCLUSIONES

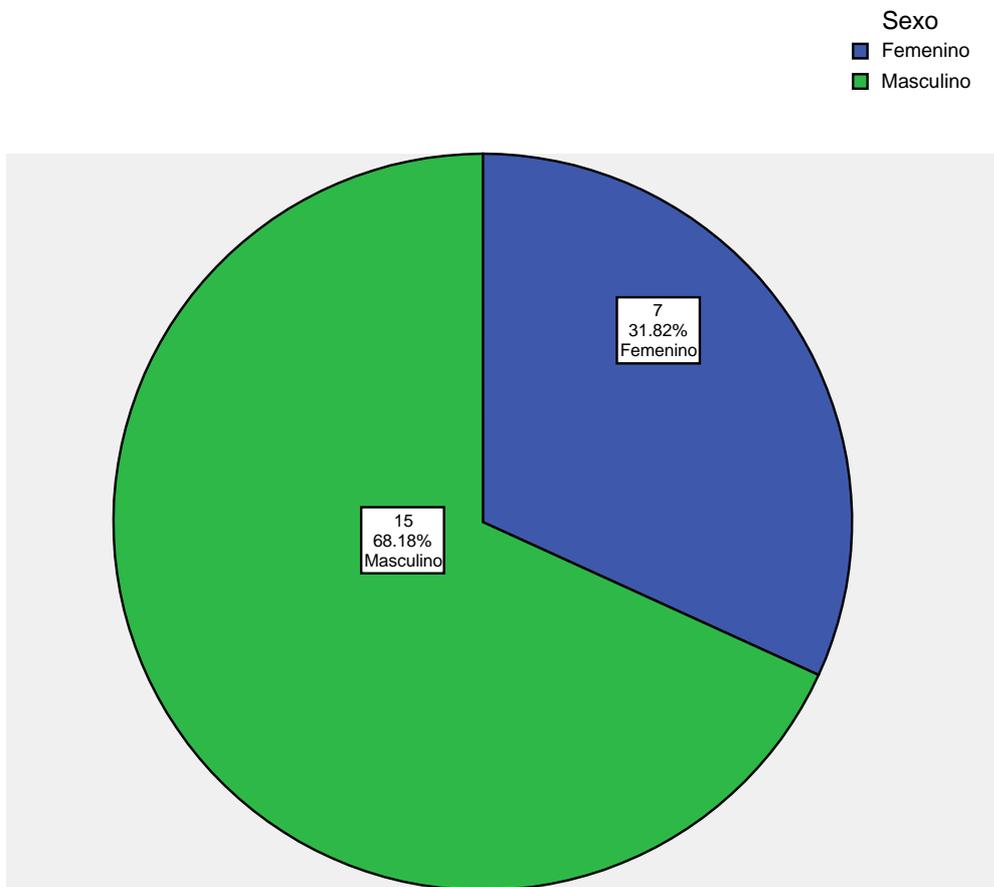
La base actual de inmunosupresión con basiliximab, prednisona, tacrolimus y micofenolato de mofetilo, ha tenido buenos resultados, ya que la frecuencia de rechazo agudo es similar con lo reportado en otros centros.

Debido a que la base de la inmunosupresión actual es el micofenolato de mofetilo, debemos adecuar las dosis a nuestra población con el uso de técnicas que nos proporcionen datos acerca del nivel de inmunosupresión en los pacientes, ya que disminuiría la frecuencia de infecciones y efectos adversos secundarios al ácido micofenólico principalmente. Con lo anterior, se podrían adecuar las nuevas dosis recomendadas para pacientes pediátricos receptores de trasplante renal con el uso concomitante de tacrolimus y prednisona.

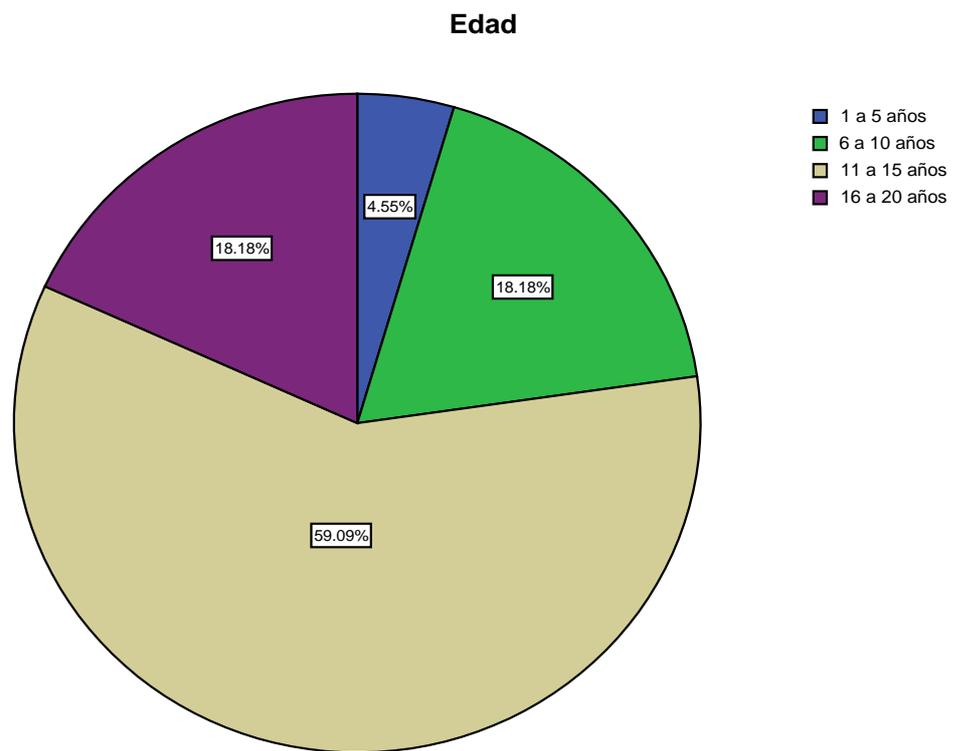
No es posible saber por el momento si el esquema actual de inmunosupresión es mejor que el tradicional, ya que no hay estudios comparativos del seguimiento de pacientes con el esquema tradicional con el actual.

8. Anexos

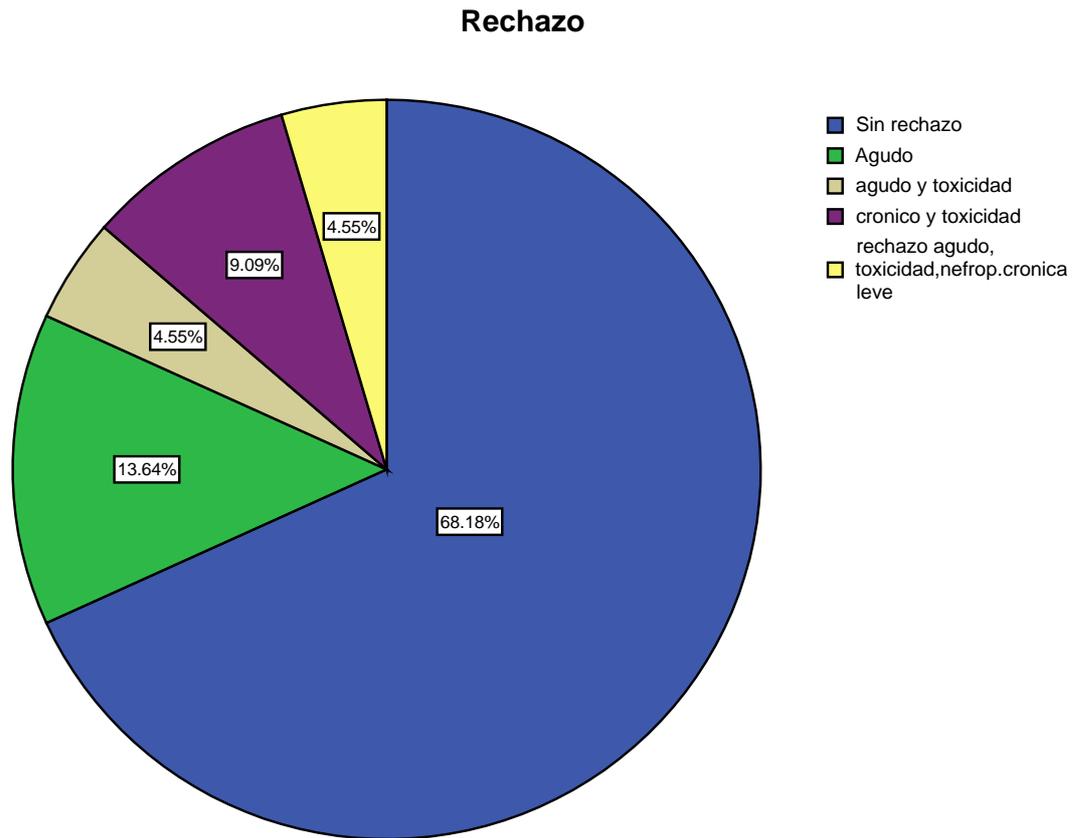
Grafica 1. Frecuencia de género de pacientes trasplantados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.



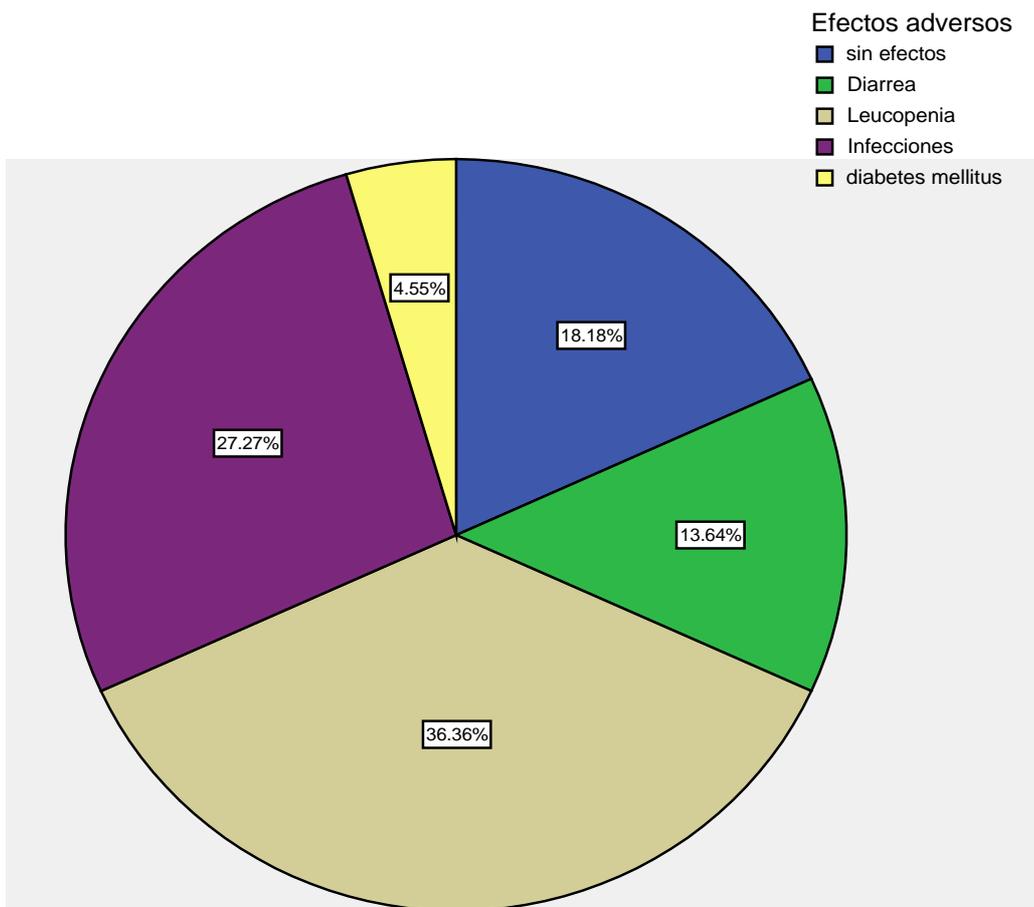
Grafica 2. Grupos de edades de pacientes trasplantados.



Grafica 3. Tipos de rechazo



Grafica 4. Efectos adversos por el uso de MMF y FK 506.



Grafica 5. Tipo y frecuencia de infecciones en receptores de trasplante renal.

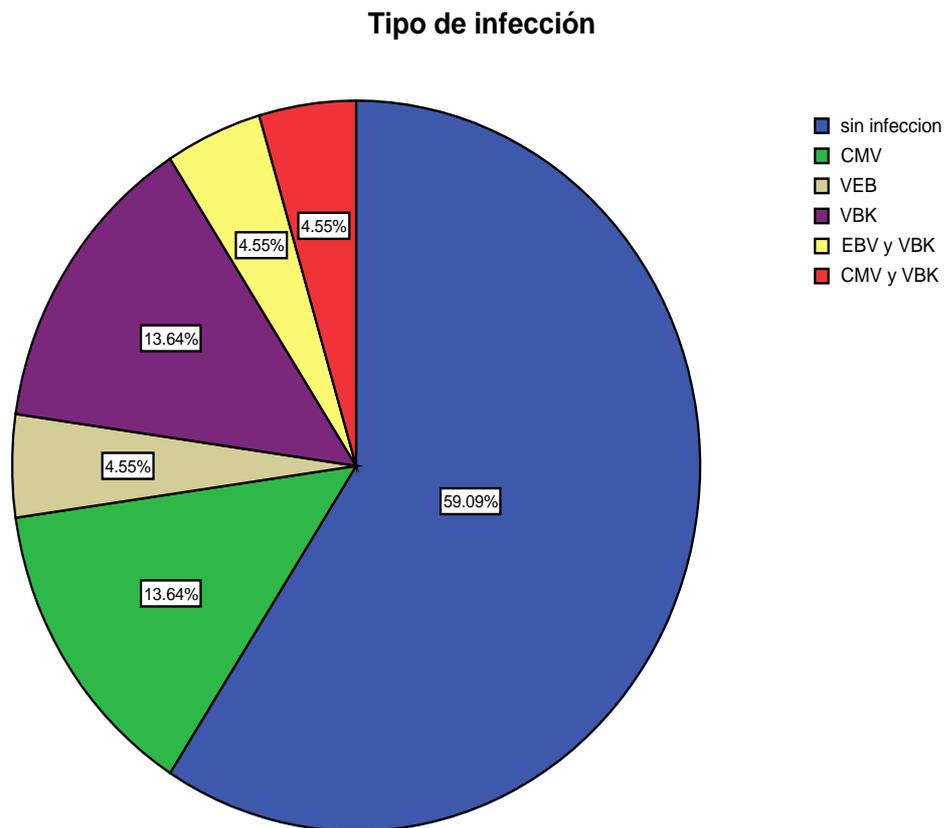


Grafico 6. Depuración de creatinina basal de pacientes postrasplantados.

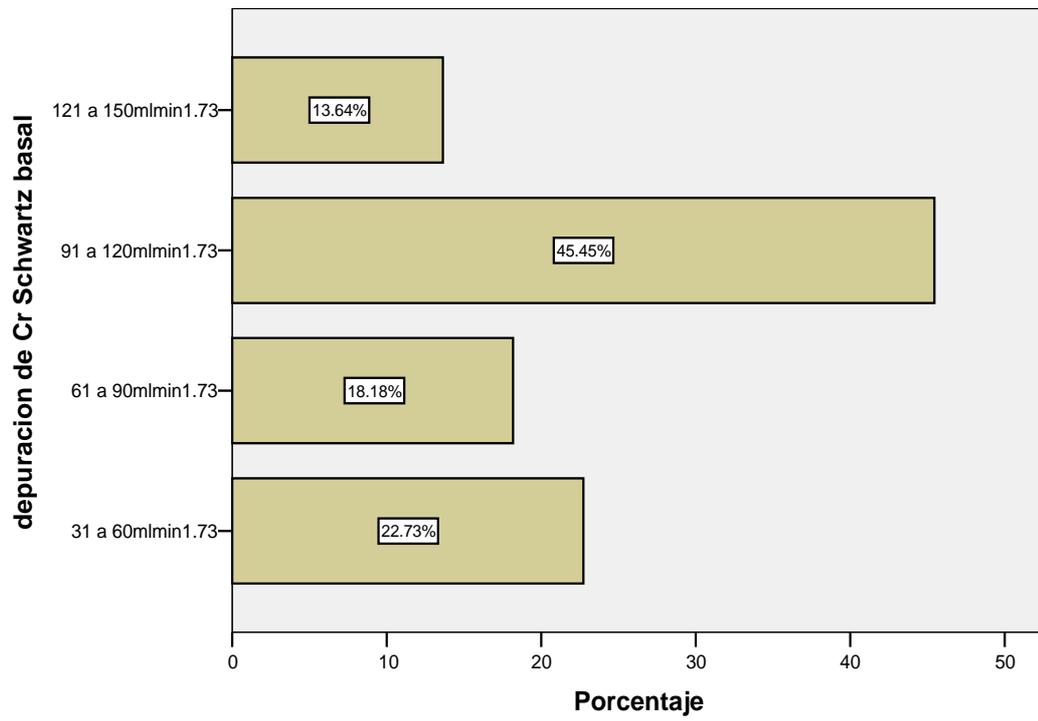


Grafico 7. Depuración de creatinina a 3 meses postrasplante.

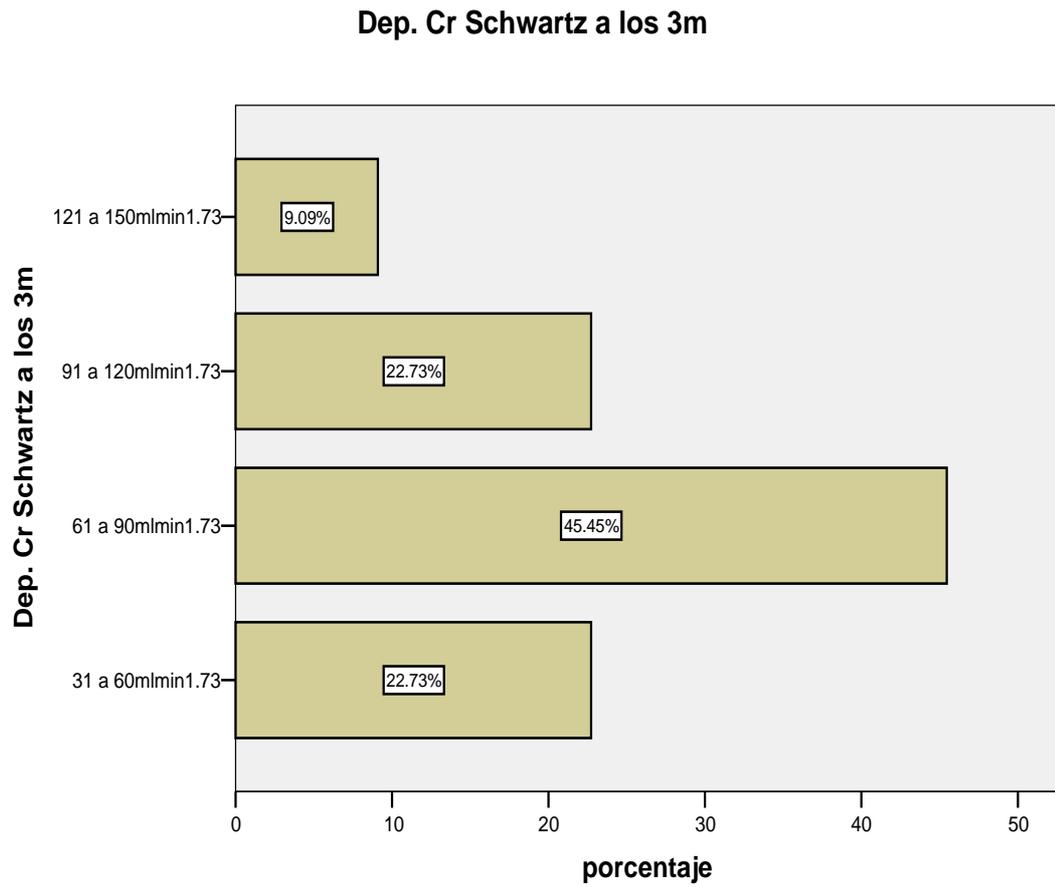


Grafico 8. Depuración de creatinina a 9 meses postrasplante

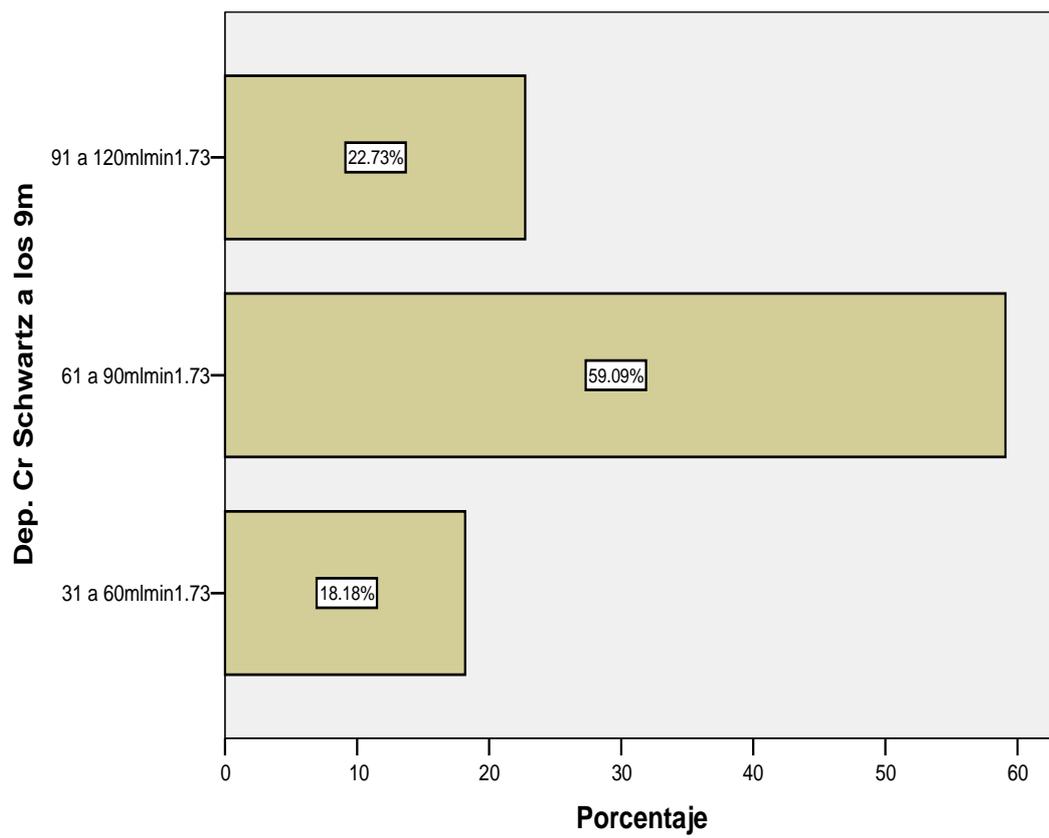
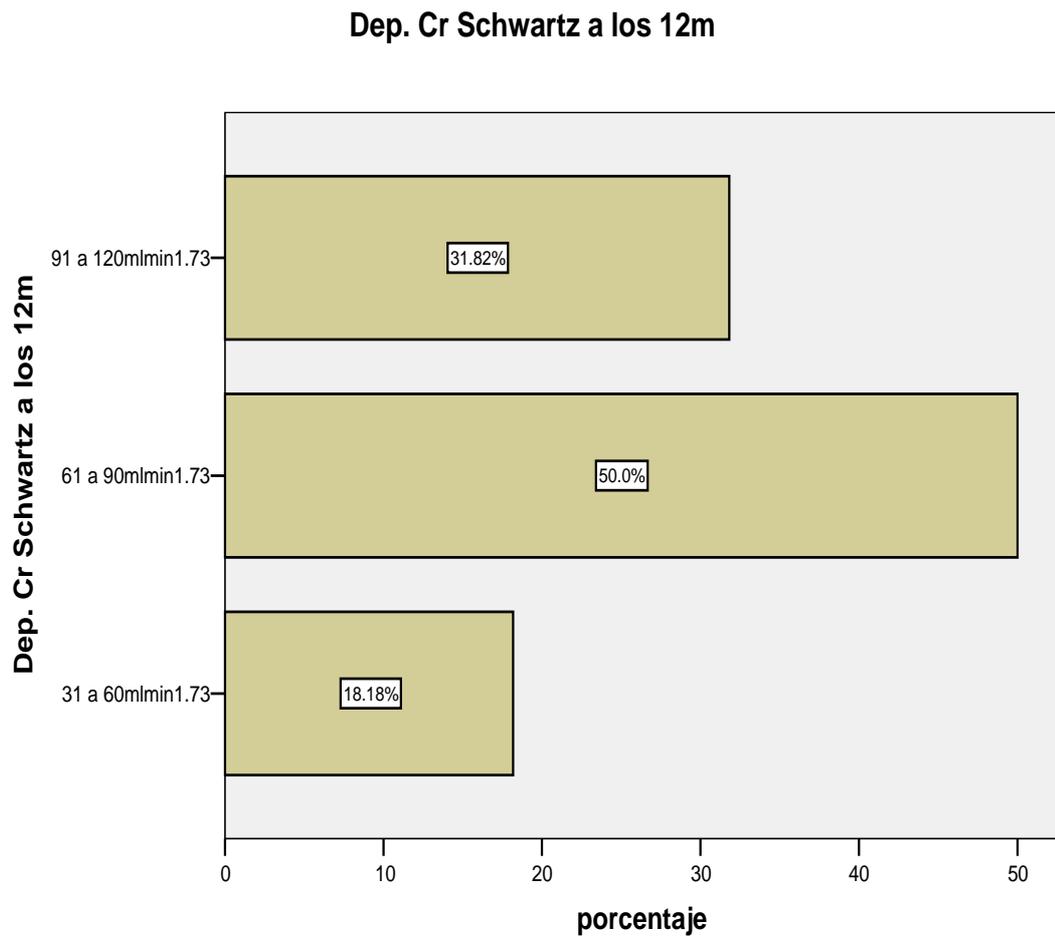


Grafico 9. Depuración de creatinina a 12m postrasplante



7. Referencias

1. Smith JM, Nemeth et al. Current immunosuppressive agents in pediatric renal transplantation: Efficacy, side-effects and utilization. *Pediatric Transplantation* 2004;8:445-453.
2. Ettenger Robert, et al. Mycophenolate Mofetil in Pediatric renal Transplantation. *Transplantation*, 2005,80:2S, 201-210.
3. Walter land, et al. toxicity-Sparing protocols using Mycophenolate Mofetil in Renal Transplantation. *Transplantation*, 2005; 80:2S:S221-S233.
4. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative study 2003 Annual report.
5. Chao AB, Shah, et al. Extended analysis of steroid-free immunosuppression support study safety and efficacy. *Am J Transplant* 2005;5 (suppl 11):402
6. Anthony C. Allison and Elsie M. Eugui. Mechanisms of Action of Mycophenolate Mofetil in Preventing Acute and Chronic Allograft Rejection. *Transplantation* 2005; 80:S181-S190.
7. Tierce JC, Porterfield-Baxa J. et al. Impact of mycophenolate mofetil (MMF)-related gastrointestinal complications and MMF dose alterations on transplant outcomes and healthcare cost in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2005;19:779-784..
8. Guido Filler, et al. pharmacokinetics of mycophenolate mofetil are influenced by concomitant immunosuppression, *Pediatr Nephrol* 2000;14:100-10.
9. AO, Meier-Kriesche, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000;69:2405
10. Shapiro R, et al. Fk-506 in pediatric kidney Transplantation-primary and rescue experience. *Pediatric Nephrol* 1995;9:S43-S48.

11. Field LG, et al. Renal Transplantation in children's from 1987-1996: the 1996 annual report of the North American pediatric renal transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 1997;1:146-162.
12. Guido Filler, et al. pharmacokinetics of mycophenolate mofetil are influenced by concomitant immunosuppression, *Pediatr Nephrol* 2000;14:100-104.
13. Montini Giovanni et al. The pharmacokinetics and immunosuppressive response of Tacrolimus in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21:719-724.
14. Ellis d, Shapiro R, et al. Comparison of FK-506 and cyclosporine regimen in pediatric renal transplantation. *Pediatric Nephrol* 1994;8:193-200.
15. Shapiro R. Tacrolimus in pediatric renal transplantation; a review. *Pediatr transplant* 1998;2:270-276.
16. Shapiro R, et al. Fk-506 in pediatric kidney Transplantation-primary and rescue experience. *Pediatric Nephrol* 1995;9:S43-S48.
17. Shaw LM et al. current opinion on therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. *Clin Ther* 1999;21:1632-1653.
18. Foreman JW, Chan JC. Chronic renal failure in infants and children's. *J Pediatr* 1988; 793-800.
19. Gaetano Ciancio, et al. review of major clinical trial with Mycophenolate Mofetil in Renal transplantation. *Transplantation*, 2005;80:2S:S191-S199
20. Ferraris Jorge R, et al. Improved long-term allograft function in pediatric renal transplantation with mycophenoalte mofetil 2005; 9:178-182.
21. Rose ML, smith, et al. Mycophenolate mofetilo decreases anti-body production after cardiac transplantation. *Transplant* 2002,21
22. Bunchman T, Navarro, et al. The use of Mycophenolate mofetil suspension in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol* 2001;16:978.

23. Renoult E. et al. Infections risk in pediatric organ transplant recipients: Is it increased with the new immunosuppressive agents. *Pediatr transplantation* 2005;9:470-476.
24. Bunchman T, Navarro, et al. The use of Mycophenolate mofetil suspension in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol* 2001;16:978.
25. Sagedal S, et al. The impact of early cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:518-530.
26. Cransberg Kalien, et al. Improved outcome of pediatric kidney transplantation in the Netherlands-Effect of the introduction of mycophenolate mofetil ?. *Pediatr Transplantation* 2005; 9:104-111
27. Hariharan S. BK virus nephritis after transplantation. *Kidney International* (2005) 69; 655-662.