

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

**COMPARACION DE DOS ESQUEMAS DE
INMUNOSUPRESION EN EL PRIMER AÑO POST-
TRASPLANTE RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL
DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALISTA EN:

NEFROLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

Dr. Rodolfo Delgadillo Castañeda

DIRECTOR DE TESIS:

DR. MARA MEDEIROS DOMINGO

DR. FELIPE MOTA HERNANDEZ

MEXICO, D.F.

FEBRERO2005



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.

AGRADECIMIENTO

A cada uno de mis maestros por su entrega a la enseñanza y por su incondicional paciencia para dar solidez a mis conocimientos durante estos dos años. Pero muy en especial a los pacientes de esta institución por ser guía permanente en mi formación.

INDICE

1. Antecedentes.....	3
2. Inmunología del trasplante.....	4
3. Clasificación y diagnóstico de rechazo.....	5
4. Inmunosupresión.....	7
5. Infecciones virales durante el primer año post-trasplante..	18
6. Hipertensión Arterial Sistémica post-trasplante.....	21
7. Planteamiento de problema.....	23
8. Objetivo general.....	23
9. Diseño.....	23
10.Universo.....	23
11. Criterios de inclusión.....	23
12.Criterios de Exclusión.....	23
13.Resultados.....	24
14.Discusión.....	26
15.Conclusión.....	28
16.Tabla de Resultados.....	29
17. Bibliografía.....	33

ANTECEDENTES

Los trasplantes de órganos y tejidos humanos consisten en transferir un tejido órgano, de su sitio original a otro diferente funcionando, ya sea dentro de un mismo individuo o bien de un individuo a otro, con el fin de restaurar las funciones perdidas del mismo, sustituyéndolo por uno sano [1]. Hay distintos tipos, dependiendo de la relación genética entre el donador y el receptor de un trasplante:

Autotrasplantes o autoingertos. Se utiliza el tejido del propio individuo, es decir, donador y receptor son la misma persona [2].

Isotrasplantes. Entre gemelos idénticos o univitelinos, es decir, cuando donador y receptor son genéticamente idénticos.

Homotrasplantes o alotrasplantes. Donador y receptor pertenecen a la misma especie, artificiales.

El trasplante renal es el tratamiento óptimo para los niños con insuficiencia renal crónica Terminal porque permite un desarrollo psicomotor que no se alcanza con otros métodos de rehabilitación [3]. Hace unas décadas los niños eran considerados de muy alto riesgo para un trasplante renal, sin embargo gracias a los avances en la técnica quirúrgica, al mejor conocimiento de la barrera inmunológica y al desarrollo de nuevos medicamentos inmunosupresores hoy en día los pacientes pediátricos tienen la mejor supervivencia del injerto de todos los grupos étnicos [4].

El HIMFG pertenece al registro norteamericano de diálisis y trasplante renal pediátrico (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, NAPRTCS) desde 1994, ingresando a este estudio los pacientes que se trasplantaron desde 1987. La participación en este registro nos ha permitido comparar nuestros resultados con los mejores centros nefrológicos de Estados Unidos y Canadá así como colaborar en estudios multicéntricos pediátricos que emplean nuevos esquemas de inmunosupresión.

INMUNOLOGIA DEL TRASPLANTE

El primer trasplante renal exitoso se llevo a cabo en 1954 por Merrill y Murray, entre gemelos. La evolución de este trasplante se debió en buena medida a que no se necesitaron medicamentos inmunosupresores ya que por ser un isotrasplante no existía el riesgo de rechazo.

El sistema inmune se encarga de distinguir entre lo propio y lo extraño a fin de mantener auto tolerancia a los antígenos propios y poder reconocer los antígenos foráneos generados por otras fuentes que incluyen patógenos y tumores. El órgano trasplantado, salvo en los casos de auto e Isotrasplante, es reconocido por el sistema inmune como extraño ocasionando el rechazo. Hoy se sabe que los antígenos leucocitarios humanos (HLA) codificados en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en el cromosoma 6 son los principales responsables del rechazo del injerto. Los antígenos de clase I (HLA A, B, C) se encuentra en casi todas las superficies celulares y funcionan como lugares de reconocimiento inmune para las proteínas extrañas sintetizadas endógenamente. Los antígenos asociados a moléculas clase I son reconocidos por los linfocitos T CD 8+[5].

Los antígenos de la clase II (HLA DR, DP, y DQ) tienen una distribución más restringida debido a que se expresan en células presentadoras de antígeno, como los linfocitos B, monocitos, macrófagos y células dendríticas. Son reconocidos por los linfocitos T colaboradores CD4+.

El reconocimiento de los antígenos del trasplante por las células T se dominan reconocimiento allogénico o alorespuesta. Hay dos vías diferentes de reconocimiento allogénico. En la vía directa, las células T del receptor realizan un reconocimiento directo de las moléculas CMV del donador (CMH extrañas). En la vía indirecta, los linfocitos T del receptor reconocen los antígenos del donador como péptidos que has sido procesados y presentados por células presentadoras de antígeno propias.

El estímulo del reconocimiento antigénico ocasiona una redistribución de proteínas en la Superficie celular y la conformación del complejo del receptor de la célula T y CD3 con el Antígeno CD4 o CD8. Este complejo multimétrico incluye una señal adicional de moléculas, CD2 y CD5 participantes en la activación de las células T. Una vez que se forma el complejo CD3 con el antígeno CD4 o CD 8, hay activación de proteincinasas con la generación de inositol 1,4,5 trifosfato y diacilglicerol. El inositol trifosfato activado

de un incremento de calcio libre intracelular, se une y activa la proteinasa C, que es sensible a fosfolípidos y a calcio.

Esta reacción promueve la expresión de una serie de proteínas nucleares y de genes de crecimiento celular. Es pues la conformación de calcineurina y calmodulina la que lleva la activación de señales coestimuladoras que producen rechazo y llevan a la expresión de citoquinas dentro de las cuales destaca la interleucina 2 (IL 2). La proliferación de las células T ocurre como consecuencia de la expresión de la IL 2 que es dependiente de la activación de las células T. La producción de citoquinas facilita la activación de macrófagos y otras células inflamatorias con estimulación de anticuerpos provenientes de las células B [5,6].

CLASIFICACION Y DIAGNOSTICO DE RECHAZO

El rechazo del injerto renal es responsable de la pérdida de 25% de los órganos de origen cadavérico y de 15% de los provenientes de donantes vivos durante el primer año pos-trasplante.

En la práctica clínica el rechazo del injerto puede ser clasificado de acuerdo al periodo del tiempo en el que ocurre después del trasplante.

1.-Rechazo hiperagudo: Es responsable del fracaso de un pequeño porcentaje de trasplantes, aproximadamente 2.5%. Usualmente se manifiesta inmediatamente después de la revascularización del órgano trasplantado, éste aumenta de volumen y se torna violáceo y pierde la consistencia con rapidez. Ocasiona destrucción del injerto dentro de las primeras 24 horas.

Se produce rápidamente porque el receptor tiene anticuerpos citotóxicos previamente formados para los antígenos HLA del donante. Generalmente hay antecedentes de transfusiones previas, embarazos múltiples o bien rechazos previos.

2.-Rechazo agudo vascular: Generalmente ocurre en los primeros tres meses post-trasplante y se caracteriza clínicamente por un episodio de rechazo grave, con frecuencia resistente al tratamiento con esteroides. En el tejido renal se encuentra necrosis fibrinoide de la media y trombos de fibrina y plaquetas en los lúmenes del lecho arterial. Esta forma de rechazo es

ocasionada por anticuerpos específicos contra el donador en un nivel inferior al detectable por las técnicas de pruebas cruzadas convencionales.

3. Rechazo agudo celular: Este tipo de rechazo es el más frecuente y ocurre comúnmente en los primeros 6 meses post-trasplante, pero puede ser visto en cualquier momento de la vida del injerto.

La incidencia está relacionada a diversos factores, como la fuente del donador (aumenta la incidencia de los donadores cadavéricos), inmunosupresión empleada (menos frecuente en pacientes en los cuales se utiliza terapia de inducción) y el número de trasplantes (la incidencia aumenta en los re-trasplantados). Se debe fundamentalmente a la activación de las células T que a continuación desencadenan varios mecanismos efectores.

4.-Rechazo crónico: El rechazo crónico es la principal causa de pérdida del injerto después del primer año post-trasplante. Clínicamente se caracteriza por el deterioro progresivo e irreversible de la función renal que ocurre después de tres meses de trasplante, acompañado de hipertensión y proteinuria. En la etiología se han implicado factores inmunológicos, hemodinámicos, y de adherencia terapéutica. Los factores de riesgo incluyen donador cadavérico, hipertensión, proteinuria, rechazos agudos previos, tiempo de isquemia, hiperlipidemia, tabaquismo, edad extrema del donador e incompatibilidad HLA entre otras.

La presencia de rechazo agudo debe ser sospechada en un paciente trasplantado con elevación de creatinina sérica. Los signos clínicos incluyen disminución del gasto urinario e fármaco inmunosupresor era frecuente encontrar fiebre y dolor del injerto. Se debe hacer diagnóstico diferencial con otras causas de disfunción del injerto que incluyen: necrosis tubular aguda, nefrotoxicidad por ciclosporina y obstrucción del tracto urinario entre otras.

Clasificación Histopatológica del rechazo

La estandarización de los criterios histopatológicos de rechazo ha permitido valorar la eficacia de las diferentes terapias [7]. La clasificación más aceptada para tejido de injerto renal es la de Banff, formulada en 1997 [8] y modificada en el 2003 . [9] incluye las siguientes categorías:

- 1.-Normal- Biopsia histopatológicamente normal.

2. Rechazo agudo mediados por anticuerpos- rechazo que es consecuencia de anticuerpos anti- antígenos del donante y C4d positivo dentro del cual se incluye:
 - Tipo I: Muy similar a la lesión observada en la necrosis tubular aguda
 - Tipo II: glomerulitis capilar con marginación o trombosis.
 - Tipo III: Arteritis con cambios fibrinoides transmurales.
3. Cambios limítrofes: caracterizada por la presencia de tubulitis focal leve (1-4 células mononucleares), y de 10 a 25% del intersticio involucrado.
4. Rechazo agudo celular: Con los siguientes subtipos:
 - Tipo IA- inflamación intersticial significativa (mayor que 25% del parénquima afectado) y moderada tubulitis (mayor que 4 células mononucleares).
 - Tipo IB- inflamación intersticial significativa (mayor que 25% del parénquima afectado) y tubulitis grave (mayor que 10 células mononucleares).
 - Tipo IIA- Arteritis leve moderada.
 - Tipo IIB- Arteritis grave con oclusión de mayor que 25% de la luz del vaso.
 - Tipo IIIA- Arteritis transmural, deposiciones fibrinoides y necrosis del músculo liso.
5. Nefropatía crónica del trasplante
 - Grado I – Fibrosis leve intersticial y atrofia tubular con o sin cambios específicos que sugieran rechazo crónico.
 - Grado II- Fibrosis intersticial moderada y atrofia tubular
 - Grado III- Fibrosis grave intersticial moderada y atrofia tubular.
6. Otros cambios no considerados debidos a rechazo; puede coincidir con las categorías mencionadas

INMUNOSUPRESIÓN.

El objetivo del tratamiento inmunosupresor utilizado en el trasplante renal es prevenir el rechazo del injerto. con algunas combinaciones actuales de inmunosupresores, la incidencia de rechazo agudo en el trasplante renal puede llegarse a situar en el 10- 15% , resultados que

Difícilmente parecen mejorables. Actualmente el interés de los nuevos inmunosupresores reside en su capacidad de prevenir el daño renal crónico. Los avances en el conocimiento de los mecanismos que participan en la alorespuesta han permitido diseñar nuevos inmunosupresores capaces de actuar específicamente sobre los linfocitos T activados e incluso diseñar estrategias encaminadas hacia el objetivo de conseguir tolerancia específica.

[10]

Los intentos iniciales de inmunosupresión utilizaron la irradiación corporal total, posteriormente se introdujo la azatriopina a principio los años 60s y pronto se asoció de forma rutinaria en el trasplante. La tasa de éxito del trasplante renal con la azatriopina y la prednisona como régimen básico inmunosupresor, y las inmunoglobulinas utilizados para la inducción o para el tratamiento del rechazo resistente a esteroides, era aproximadamente el 50% al cabo de un año, y la tasa de mortalidad era del 10% al 20% .

La situación cambió en los años ochenta con la introducción de la ciclosporina, con mejoría notoria en la tasa de supervivencia del injerto a más de 80% en el primer año. La tasa de mortalidad disminuyó de manera considerable, con el menor uso de corticoides y con los adelantos de la cirugía y del cuidado médico. El régimen inmunosupresor convencional estaba constituido por ciclosporina y prednisona, a menudo combinados con azatriopina en la denominada triple terapia.

Aunque los beneficios de la ciclosporina fueron claros, pronto se reconoció por su potencial para producir toxicidad aguda y crónica como un gran perjuicio de trasplante renal. En 1985 se introdujo el OKT3, primer anticuerpo monoclonal utilizado en la clínica, para tratar el rechazo agudo, sin embargo debido a su toxicidad se restringió el uso para episodios de rechazo resistentes a altas dosis esteroides. En los años 90 con este arsenal terapéutico limitado a ciclosporina, azatioprina, prednisona y anticuerpos monoclonales, los trasplantes renales aumentaron su tasa de éxito a un año de 90% con mortalidad mínima.

Posteriormente se introdujo el tacrolimus en el trasplante hepático y finalmente en el trasplante renal como una alternativa a la ciclosporina por su capacidad para producir supervivencia similar del paciente y del injerto con menos nefrotoxicidad y efectos cosméticos. Dos anticuerpos monoclonales humanizados nuevos, basiliximab y daclizumab, han sido también aprobados para su utilización después de trasplante, basados en su capacidad de

reducir la incidencia de episodios de rechazo agudo. A finales de 1999 se añadió el sirolimus al grupo inmunosupresor.[11].

A continuación se describen los mecanismos de acción y características farmacocinéticas de los inmunosupresores comúnmente empleados en el trasplante renal.

Corticoesteroides

Los corticoesteroides son antiinflamatorios no específicos. Actúan disminuyendo las citoquinas y las moléculas de superficie celular por una disminución de las moléculas de expresión en las células endoteliales. Las acciones inmunosupresoras de los corticoides pueden dividirse en sus acciones específicas en los macrófagos y en las células T y en sus acciones globales no específicas inmunosupresoras y antiinflamatorias.[12,13]

En suma, inhiben la actividad enzimática del fosfolipasa A₂, la cual resulta de una disminución de eicosanoides resultado en la disminución de la respuesta inflamatoria en el rechazo a órganos trasplantados.

Farmacocinética.

Metabolizado por el citocromo P450 tanto el hígado como de riñón. En los niños la depuración de la prednisolona es mucho más alta que en los adultos

Efectos adversos.

Como los esteroides tienen un amplio espectro de acción, de igual manera tienen una gran variedad de efectos adversos en varios órganos como por ejemplo: fascies cushingoide, úlcera péptica, incremento en la susceptibilidad a la infección, necrosis aséptica de cabeza de fémur, retardo del crecimiento, hipertensión arterial sistémica e hiperlipidemia.

Dosis

Se recomienda dosis metilprednisolona a razón de 10mg /kg/ en el día 0 y día número 1 pos-trasplante renal y posteriormente iniciar con esteroide (generalmente prednisona) a 2 mg/kg/ día; a partir del día número 4 iniciar descenso del esteroide. Al mes post-trasplante la dosis debe ser de 0.5 mg/kg/día y a los 3 meses de 0.2mg/kg/día, posteriormente se recomienda dosis de 0.10 a 0.15 mg /kg/día. Existen grupos que recomiendan la administración del esteroide cada tercer día para mejorar el crecimiento en

Los pacientes pediátricos, y muchos centros buscan combinaciones de inmunosupresores que permitan retirar el uso de esteroides después del tercer mes.

Azatioprina.

Es un antimetabolito, un derivado imidazol de la mercaptopurina. Se ha utilizado en el tratamiento clínico del trasplante durante aproximadamente 30 años. Cuando se introdujo la ciclosporina el papel del azatioprina fue considerablemente relegado ante un agente adyuvante en la mayoría de las circunstancias y con la introducción del mofetil micofenolato, se ha interrumpido su uso en muchos programas. [14-16]

Mecanismo de acción.

La azatioprina es un análogo de las purinas que incorpora el DNA celular, donde inhibe la síntesis de nucleótidos que purinas que interfiere con la síntesis y el metabolismo del RNA. A diferencia de la ciclosporina, no previene en la activación genética, pero inhibe la replicación genética y la consiguiente activación de las células T. [17]

La azatioprina es un importante inmunosupresor de los mielocitos. inhibe la proliferación de los promielocitos en la médula ósea, y como consecuencia, disminuye el número de los potente de la respuesta inmune primaria tiene gran importancia para prevenir el ataque de un proceso de rechazo agudo. No es efectivo el tratamiento de rechazo agudo conflicto efectos secundarios.[18]

Efectos secundarios.

Los efectos secundarios más de la azatioprina son hematológicos. Los pacientes que reciben por primera vez el fármaco fundamentalmente a dosis elevadas deberían realizarse una biometría hemática completa, incluyendo el recuento de plaquetas, al menos una vez la semana durante el primer mes de tratamiento y posteriormente con menor frecuencia. Puede aparecer supresión médula ósea en forma tardía. En caso de trombocitopenia o leucopenia importante, se puede suspender ser fármaco durante largos periodos si el paciente está tomando ciclosporina, de lo contrario existe riesgo elevado de inducir el rechazo agudo. No es necesario mantener una cifra baja de leucocitos para que el fármaco sea un inmunosupresor efectivo. La azatioprina puede producir ocasionalmente

hepatitis que se presenta como elevación reversible de los niveles de bilirrubinas y las transaminasas. La pancreatitis es una complicación rara. [19]

La azatioprina se convierte en un ácido 6-tiúrico inactivo mediante la xantina oxidasa. La inhibición de ésta enzima por el alopurinol determina que se evite ésta combinación de fármacos o que sea utilizada con gran cuidado. Con los inicia el tratamiento con alopurinol, la dosis de azatioprina debería reducirse de un 25% a un 50% de su nivel inicial y debería monitorizar se con frecuencia el recuento de los leucocitos y las plaquetas. [6,7,20,21]

Dosis de administración

Aproximadamente la mitad de la azatioprina administrada en forma oral se absorba; por tanto, las dosis intravenosas es equivalente a la mitad de la dosis oral. Los niveles sanguíneos no son importancia química debido a que su efectividad no es dependiente de nivel de sangre. El fármaco no se dializa o excreta por el riñón en forma importante acontecido con frecuencia se realiza una reducción en la dosis durante los episodios de alteración renal, aun que no puede ser necesaria. Cuando se utiliza como tratamiento adyuvante con un inhibidor de la

Inhibidores de Calcineurina

Los acontecimientos que tienen lugar en la superficie celular y el reconocimiento antigénico permanecen intactos. El efecto inmunosupresor de los inhibidores de la calcineurina depende de la formación de un complejo con las proteínas de su receptor citoplasmático, la ciclofilina en el caso de la ciclosporina y la proteína ligadora de tacrolimus (FKBP) par a el tacrolimus

Este complejo se una la calcineurina, cuya función es actuar contra la fosfatasa que desfosforila determinadas proteínas nucleares reguladoras como el factor nuclear de las células T activadas y así facilita su paso a través de la membrana nuclear. la inhibición de la calcineurina por tanto inhibe la expresión de varios genes de citoquinas críticos que promueven la activación de las células T. Entre ellos incluyen la interleucina 2, interleucina 4, interferón gama y necrosis tumoral alfa .

1.-Ciclosporina

Es un polipéptido pequeño cíclico de origen fúngico. constituido por 11 aminoácidos con un peso molecular de 1. 203, neutra e insoluble en agua.

Mecanismo de acción

Su efecto inmunosupresor depende la formación de un complejo con las proteínas de su receptor citoplasmico, la ciclofilina. Este complejo se une con la calcineurina, cuya función normal es actuar como una fosfatasa que desfosforila diversas proteínas nucleares reguladoras (p/e; el factor nuclear de las células T activadas) y permite su paso a través de la membrana nuclear. La inhibición de la calcineurina impide la expresión de varios genes de citoquinas críticos que promueven la activación de las células T. Entre ellos incluyen la IL2, 11.4, interferon gama y factor de necrosis tumoral [22]

Farmacocinética

La absorción de la ciclosporina en el tracto gastrointestinal es dependiente de la bilis y puede ser difícil valorar en los pacientes con alteraciones intestinales. La solución de la ciclosporina después de la dosis oral puede presentarse gráficamente la forma de una curva de concentración-tiempo. El tiempo para alcanzar el pico de concentración de la ciclosporina es variable, pero aproximadamente es de cuatro horas. La biodisponibilidad de la formulación neoral es mejor que sandimmune, y existe menor variabilidad de la farmacocinética de la ciclosporina. Los niveles pico de ciclosporina especialmente del neoral son mayores, y la concentración valle se correlaciona mejor con la exposición sistemática, como queda reflejado en el área bajo la curva. [23, 24] la combinación de ciclosporina, y de sirolimus tiene la particularidad de que incrementa los niveles del mismo hasta 2 veces de los niveles esperados según reporte de estudio reciente donde se comparó con esquema de micofenolato-tacrolimus dentro de éste estudio se observó mayor incidencia de rechazo agudo en el grupo que recibió sirolimus y ciclosporina en combinación. En un estudio prospectivo doble ciego y al azar se estudiaron a 167 pacientes en los cuales se emplearon dos formulaciones administradas al azar; no se observó diferencia significativa en la tolerancia al medicamento, pero si, en la presencia del rechazo agudo, de tal manera que se presentó una diferencia significativa de 0.04[25]

Efectos secundarios

La aplicación de la ciclosporina tiene efectos adversos que se consideran los siguientes: nefrotoxicidad, que se observa cuando la isquemia es muy prolongada, y depende fundamentalmente de la liberación de la endotelina 1, vasoconstrictor 10 veces más potente que la angiotensina II, así como también la inhibición de las prostaglandinas, a nivel

hepático produce elevación de enzimas hepáticas; por lo que debe vigilarse frecuentemente la función hepática. Sistema nervioso central: tremor y parestesias han sido observados en pacientes que reciben ciclosporina además de crisis convulsivas. En el aparato cardiovascular, la ciclosporina tiene como principal efecto adverso, la presencia de hipertensión arterial sistemática, en su generación se han involucrado a la liberación endotelina, también puede producir hiperlipidemia y diabetes mellitus. el mecanismo es incierto se ha establecido que es un defecto tubular.[26]

Interacciones medicamentosas

Los fármacos antituberculosos disminuyen considerablemente los niveles de ciclosporina, y puede ser difícil alcanzar niveles terapéuticos en los pacientes que toman rifamicina, cuyo uso debería de evitarse si es posible. Otros fármacos que disminuyen la concentración de ciclosporina en sangre son los barbitúricos. La carbamacepina de igual manera disminuye los niveles de ciclosporina, pero el efecto es menos pronunciado.

El verapamil y la familia de los calcio antagonistas pueden aumentar significativamente los niveles de inhibidores de calcineurina, así como también los anti fúngicos como el ketoconazol y fluconazol. Por último antibióticos como la eritromicina, como incluso en dosis bajas (Tabla 1). [26]

2.- Tacrolimus

El tacrolimus (FK506) es un compuesto macrólido, altamente lipofílico y con peso molecular de 804. Es insoluble en agua pero altamente soluble en solventes orgánicos, que presenta una intensa actividad inmunosupresora. Se emplea principalmente para prevenir el rechazo de órganos trasplantados como en trasplante renal y trasplante hepático también ha sido empleado como agente inmunosupresor en trasplante de corazón y [27,28].

Mecanismo de Acción

El tacrolimus inhibe la activación de los linfocitos T al unirse a la proteína intracelular FKBP12 (FK binding protein 12). Se forma un complejo tacrolimus- FKBP12-calcio, calmodulina y calcineurina que subsecuentemente inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina y previene la fosforilación y translocación del factor nuclear de células T activadas (NFAT) a, un componente nuclear que inicia la transcripción de genes de linfocinas

tales como interleucina 2 (IL-2) e interferón gama. [29] (Kay y Cols., 1990, Wasson y Cols, 2000). [30]

Farmacocinética

Absorción: el tacrolimus se absorbe rápidamente alcanzando el pico en 0.5-1 hora, sin embargo algunos pacientes con trasplante hepático pueden tener el pico a las 2 horas. [31]

La biodisponibilidad es pobre y muy variable, de 4-89% (=25%) y se ve reducida en presencia de alimentos, por esto se recomienda administrar en forma consistente ya sea en ayunas o con el mismo tipo de alimentos. Esta variabilidad se ha visto en diversas poblaciones de pacientes sin importar el tipo de órgano trasplantado [29].

Distribución: se distribuye en la mayoría de los tejidos. En pacientes con trasplante renal bajo tratamiento con tacrolimus vía i.v, el volumen de distribución fue de 1.41 y 0.85 l/kg. Atraviesa la placenta con concentraciones en plasma del cordón umbilical de un tercio de las encontradas en el plasma materno y se encuentra presente en la leche materna en niveles similares a los reportados en plasma.

Se sabe que la distribución de tacrolimus depende parcialmente de la unión reversible a proteínas del plasma (albúmina & ácido glicoproteína) y al hematocrito. Las concentraciones en plasma de albúmina y ácido glicoproteína así como el conteo de eritrocitos se incrementan levemente durante los primeros meses que siguen al trasplante del órgano. Esto posiblemente conduzca a alteraciones en la fracción libre de tacrolimus en plasma, lo cual podría afectar tanto sus características de distribución como de eliminación.

Metabolismo: el metabolismo se lleva a cabo vía el citocromo CYP 3A4 hepático siendo la hidroxilación y la desmetilación las principales rutas metabólicas. Se ha detectado por lo menos 14 metabolitos siendo los principales el 13-O-desmetil y 15-O-desmetil tacrolimus [29]. Ninguno de ellos presenta efecto inmunosupresor apreciable en humanos

Excreción: La vida media de eliminación varía de 12-19 horas. [32] La principal vía de eliminación es la biliar (más del 90% de la dosis de tacrolimus es eliminado en la bilis) y menos del 1% de la dosis es excretada inalterada en la orina. [33].

Algunos estudios han reportado que los niños requieren de dosis hasta 5 veces más altas para alcanzar concentraciones similares a las de los adultos. Las diferencias en las dosis

administradas en pacientes pediátricos y pacientes adultos para alcanzar C_{mín} comparables en sangre, se explica por las diferencias en depuración (tabla 1), ya que la depuración del tacrolimus en niños es más rápida, lo cual está asociado a un volumen de distribución más alta. [34]

Interacciones medicamentosas:

El Tacrolimus puede interactuar con otros fármacos inductores e inhibidores del CYP3A4 (ver tabla 1) [29,33,35-39].

En las tablas 2 y 3 se describen los niveles objetivo para la terapia de mantenimiento y de rescate respectivamente en pacientes con trasplante renal.

Efectos adversos;

Nefrotoxicidad. depende de la dosis ocurre en casi la mitad de los pacientes que utilizan el manifestaciones clínica se encuentran con la presencia de fotofobia, cefalea, tremor. La cefalea ocurre en el 20-64% de los casos la toxicidad grave incluye crisis, convulsivas, mutismo, coma y delirium.

Basiliximab

La terapéutica con los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor de IL-2 (CD25) para la profilaxis de episodios de rechazos agudos, fue promulgada con el uso de agentes en pequeña escala, en estudios controlados.[40] sin embargo el apasionamiento por estos agentes, disminuyó debido a la necesidad de su aplicación IV. con advenimiento de compuestos quiméricos y humanizados éstas limitaciones fueron excluidas de tal manera que, actualmente la vida media es hasta de 7 días.

en un estudio multicéntrico doble ciego aleatorio, se enrolaron 346 pacientes, 176 pacientes recibieron basiliximab y 176 pacientes placebo, además de ciclosporina en micoemulsión y esteroides, se reporta sin diferencia significativa en la incidencia de rechazo comparando los dos grupos. [41] Otros estudios comparativos incluso demuestran misma eficacia del basiliximab, en comparación a globulinas antitimocitos [13]. La experiencia en los pacientes pediátricos es limitada, generalmente, la dosis de régimen incluye dos dosis una dosis administrada dentro de las primeras horas abreviadas del trasplante y en el día número 4 post trasplante. La dosis de recomendación es de 10 mg en los pacientes menores de 35 kg y de 20 mg en los pacientes mayores de 35 kg. Estudios farmacocinéticos han demostrado que la depuración del medicamento es reducido prácticamente a la mitad de los pacientes

pediátricos. [42] La depuración parece no ser alterada por la superficie corporal total. La saturación de los receptores de la IL 2 fue estudiada en 14 niños con un promedio de duración de 42 +- 16 días y no hubo relación entre la saturación, peso edad y superficie corporal. Sin embargo, el basiliximab es bien tolerado y tiene efectos colaterales similares al placebo. hipersensibilidad grave ha sido observada en pacientes que son expuestos por segunda vez al medicamento. Estas reacciones incluyen hipotensión arterial, taquicardia, insuficiencia cardiaca, disnea, bronco espasmo, edema agudo pulmonar, y falla respiratoria. El basiliximab siempre debe administrarse después de la administración del esteroide. [43-45]

Sirolimus

El sirolimus, también conocido como rapamicina, es un antibiótico macrólido relacionado estructuralmente con tacrolimus. El sirolimus se introdujo en la clínica de trasplante en 1999, después de una serie de ensayos clínicos demostraron que, cuando se utilizaban en combinación con ciclosporina y prednisona, producía una reducción significativa en la incidencia de episodios de rechazo agudo en el periodo de trasplante inmediato, comparado con la azatioprina y placebo. el sirolimus se utiliza con prednisona sin un inhibidor de calcineurina, con o sin mofetil micofenolato, y puede ser considerado casi equivalente a la ciclosporina en potencia inmunosupresora. [46]

Mecanismo de acción.

La activación inmunosupresora de sirolimus parece estar mediada a través de un mecanismo diferente a los inhibidores de la calcineurina. como los inhibidores de calcineurina, se une a una proteína de unión en el citoplasma. sin embargo, el complejo resultante con el sirolimus no bloquea la calcineurina sino que se une a una proteína denominada M-TOR. Esta proteína es una enzima reguladora importante, y su inhibición reduce la proliferación celular dependiente de citoquinas en la transición de la fase G1aS del ciclo de la división celular. [47] debido a que el sirolimus ocupa la misma proteína de unión que el tacrolimus y sirolimus por su receptor, y los ensayos preliminares de su utilización conjunta dosis bajas sugieren que la combinación puede ser extremadamente eficaz. [48]

Farmacología.

El sirolimus se absorbe rápidamente en el tracto intestinal alcanzando concentraciones pico en una a dos horas. Tiene una vida media prolongada, con un promedio de 62 horas, y en la mayoría de los pacientes puede alcanzarse una concentración valle estable a las 24 horas mediante la administración de una dosis de cargas tres veces superior al mantenimiento. Se metaboliza principalmente en el hígado por el citocromo P. [47] El compuesto nativo es el componente principal en la sangre contribuyendo mayor parte de la actividad inmunosupresora. la excreción renal es mínima, y no se requiere ajustar dosis en casos de disfunción renal, pero si se necesita en caso de disfunción hepática. El control del nivel terapéutico del fármaco no es necesario en la mayoría de los paciente, pero puede ser necesario cuando el fármaco es utilizado en forma diferente a la de los ensayos que condujeron a su introducción en la práctica clínica. Los niveles valle deseados varían entre 5 y 15 ng/ ml, dependiendo de las circunstancias clínicas, y son un buen reflejo de la exposición del fármaco. debido a que tiene una vida media prolongada, los niveles deberían controlarse varios días después de que se haya realizado un ajuste de dosis. [49]

interacciones medicamentosas.

El sirolimus y los inhibidores de la calcineurina se administran juntos y son metabolizados por los mismos sistemas enzimáticos: por lo tanto, debe tenerse en cuenta la interacción potencial entre ellos. En voluntarios la administración concomitante de sirolimus y la formulación de ciclosporina aumentan los niveles; su administración cuatro horas después de la ciclosporina aumenta el área bajo la curva en un 80%. Por éste motivo se recomienda que sirolimus se administre siempre cuatro horas después de la dosis de la ciclosporina de la mañana. El efecto de sirolimus en el metabolismo de la ciclosporina es menos marcado, pero se requieren dosis más bajas de ciclosporina para mantener los niveles valle deseados. [50, 51]

La formulación disponible sugiere que sirolimus interacciones con los bloqueantes de los canales de calcio, los anti fúngicos, de forma similar a los inhibidores de la calcineurina.

Efectos secundarios.

Produce Hipercolesterinemia e hipertrigliceridemia cuando se administra en forma concomitante con la ciclosporina, aumenta la nefrotoxicidad de ésta, con niveles sanguíneos

en rangos terapéuticos. También produce neumonitis, vasculitis leucocito clástica, y retardo en la recuperación de la necrosis tubular aguda post-trasplante [52]: neumonitis intersticial, vasculitis leucocitoclástica estos efectos hacen que el sirolimus sea utilizado con reserva en los pacientes pediátricos. [53].

COMPLICACIONES DE LA INMUNOSUPRESIÓN CRÓNICA

A demás de las complicaciones generadas por la toxicidad aguda de cada uno de los inmunosupresores empleados, los pacientes con trasplante renal tiene un mayor riesgo de padecer infecciones y son particularmente susceptibles al desarrollo de cáncer.

Hay tres periodos críticos de la presentación de infecciones en los pacientes trasplantados, influenciado por el evento quirúrgico realizado y la única infección viral durante éste periodo es el Herpes virus.

Segundo Periodo. Va del segundo mes al sexto mes post-trasplante. Las infecciones más frecuentes y que más influyen en el pronóstico del injerto a largo plazo son las infecciones virales como sitomegalovirus y Epstein Barr.

Tercer periodo. Del sexto mes en adelante. En el tercer periodo se ha mencionado corresponde a infecciones adquiridas en la comunidad. [54].

INFECCIONES VIRALES DURANTE EL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE.

1.-Citomegalovirus.

La infección por el citomegalovirus ocurre en el 8 a 32% de los casos con trasplante renal, y la enfermedad como tal ocurre en el 8% de los casos. Hay tres patrones en la transmisión de citomegalovirus: infección primaria que ocurre cuando el receptor de trasplante renal es, es positivo, es decir con infección latente, y que se reactiva durante la inmunosupresión. Súper infección es aquella situación en la cual tanto el donante como receptor son positivos en la

serología pre trasplante en la cual hay una reactivación del virus latente proveniente del donante.

La infección por citomegalovirus tiene cuatro efectos fundamentales en los pacientes con trasplante renal:

1. Causa síndromes infecciosos que comprometen la vida de paciente con trasplante renal.
2. Se implican en la a en los casos de leucopenia.
3. Se asocia a un mayor riesgo de rechazo del injerto.
4. Por último también se reporta una disminución a largo plazo en la supervivencia de paciente con trasplante renal. [55-58]

Diagnóstico

El método disponible más adecuado, es la serología para el diagnóstico de infección latente.

Durante la infección activa el virus se replica y puede ser detectado por diversos métodos, su replicación es lenta al inicio, es aproximadamente de 48 horas, tiempo durante el cual es posible identificar algunos productos de su genoma expresados en el núcleo de la célula que infecta mediante la extracción de RNA m. Diagnóstico sugerido tiene un valor limitado en el estudio del donador y el receptor inmediatamente previo al trasplante. La presencia de IgM sólo sugiere infección reciente y debe señalarse que su aparición, después de un descenso hasta niveles indetectables, puede observarse nuevamente durante la reactivación en un paciente previamente seropositivo IgG. La presencia de inmunoglobulina IgG sugiere infección pasada y su valor se limita a establecer el antecedente de contacto con el virus. Se han desarrollado nuevas técnicas dentro de las cuales se encuentran la determinación del antígeno PP65 en el núcleo de los poliformonucleares de sangre periférica. [59,60] Esta prueba se correlaciona estrechamente con intensidad de la infección viral y de la viremia y por lo tanto con la presencia de enfermedad o con riesgo de desarrollarla [61]. Por otra parte, la detección del antígeno permite anticipar la presencia de enfermedad con una o dos semanas, situación que favorece el tratamiento oportuno de la enfermedad, evitando mayor diseminación del virus.

Algunos centros se individualizan el tratamiento profiláctico, de tal manera que recomiendan ganciclovir por lapso de 90 días, en los casos de Donante (-) Receptor (t), y 180 días para De (t)R(-)y(tr)(t). los casos D()R() no reciben tratamiento profiláctico.[62]

2.- Epstein Barr virus, (EBV) enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (ELPT) [63].

Este tipo de virus es un potencial patógeno después del trasplante la enfermedad puede manifestarse como síndrome de mononucleosis infecciosa. Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (ELPT) o linfoma. La ausencia de inmunidad para EBV, es decir serología negativa en los receptores de órganos, es el factor de riesgo más importante para desarrollar enfermedad o infección por EBV. Se ha demostrado hasta un 20% de los pacientes, con infección primaria por EBV, desarrollan ELPT durante el periodo de 1 a 5 años post-trasplante.

Tres tipos de enfermedad linfoproliferativa relacionada con Epstein Barr virus pueden mencionarse:

1. Linfoproliferación policlonal benigna, que se presenta en el 55% de los casos, que es una mononucleosis que se presenta de 2 a 8 semanas posteriores a terapia anti rechazo. Se caracteriza por la proliferación policlonal de células B, sin proliferación maligna.
2. Similar al primero pero con transformación maligna de la proliferación policlonal de las células B, y corresponde a 30% de los casos.
3. Proliferación monoclonal de las células B con anomalías malignas citogenéticas.

La incidencia de ELPT en los adultos post-trasplante renal, oscila entre 1-2%, sin embargo En pacientes pediátricos es mucho más alta, hasta un 4% con rangos de 2 a 9%. ELPT está Más frecuentemente relacionada con infección primaria por EBV en niños que en adultos y La gran mayoría de los tumores sólidos en pacientes pediátricos son ELPT (55%) en comparación a los adultos (15%) [64]. La ELPT en pacientes pediátricos generalmente es de origen de células B relacionado con EBV, en comparación con los adultos donde tan solo el 14% está relacionado a EBV [65].

Más del 50% de los casos se presentan con masas extra nodales, como pulmón, piel, hígado, y hasta un 25% se encuentra afección del sistema nervioso central [66].

Hipertención Arterial Sistémica post-trasplante.

La hipertensión arterial sistémica es una complicación frecuente en niños y adolescentes en el periodo post- trasplante renal. NAPRTVS reportó recientemente una incidencia entre 70 y 80 % de los casos y como en los adultos la hipertensión arterial es asociada a disfunción del injerto. En el desarrollo de la hipertensión arterial sistémica post-trasplante renal se han involucrado aspectos inmunológicos, medicamentos entre los que destacan la ciclosporina y los esteroides, así como el antecedente de rechazo agudo y el rechazo crónico.

Los pacientes con cifras tensionales altas dentro del primer mes del trasplante, tiene más riesgo de disfunción del injerto o al año. Otros de los factores asociados con la disfunción del injerto es el número es el número de antihipertencivos empleados en los pacientes, de tal manera a mayor número de medicamentos sean empleados también es asociado con un mayor riesgo de disfunción del injerto. A sí lo demuestra un estudio realizado de 217 pacientes en Cincinatti, donde la hipertensión diastólica o sistólica se asoció a mayor pérdida de función del injerto. Se ha estudiado de tal igual manera la relación entre el rechazo agudo y su influencia en la hipertensión arterial sistémica, se ha observado que los pacientes con antecedentes de rechazo agudo, tiene incremento de hasta 10 mmHg la presión diastólica y/o sistólica independientemente de las características demográfica. La sobrevida del injerto de igual manera disminuye en pacientes en los cuales al fin del año tiene más de 2 antihipertencivos [21,67]

En los últimos años también se han descrito nuevas estrategias para el seguimiento de los pacientes con trasplante renal. Aplicando técnicas de biología molecular, el ácido ribonucleico puede aislarse fácilmente de las células del sedimento urinario y ser utilizado para medir la expresión de diversas moléculas en forma cuantitativa por medio de PCR en tiempo real [68]. La determinación de la expresión de granzima B y perforina permite establecer el diagnóstico de rechazo agudo con una sensibilidad y especificada de 80% sin necesidad de realizar una biopsia renal [69]. La búsqueda de otro tipo de moléculas tales como CD103 y IP – 9 permite predecir el grado de infiltración tubular y provee información sobre la fisiopatología del rechazo [70]. La PCR en orina puede ser utilizada para cuantificar la expresión de agentes patógenos capaces de producir nefritis y disfunción del injerto, como es el caso del virus BK [71] así como moléculas relacionadas con la progresión del daño renal como el factor transformador de crecimiento beta. Estas nuevas

técnicas permitirán individualizar la inmunosupresión no solo en mg/ kg de peso y con control de nivel séricos como se dice hoy en día, sino mediante la vigilancia de marcadores de rechazo y del grado de inmunosupresión esperando así tratar con inmunosupresión enérgica únicamente a los pacientes que verdaderamente tengan riesgo de presentar rechazo del injerto.

Rechazo agudo

En todos los casos, el diagnóstico de rechazo agudo fue confirmado mediante biopsia renal percutánea ante la sospecha de disfunción del injerto con elevación de creatinina 0.3mg/dl o más. Descartando otras causas de elevación de creatinina, se empleó la clasificación histopatología Banf. Cabe mencionar que a los pacientes del esquema II se les realizó biopsia renal a los 6 meses y a los 11 meses por protocolo, mientras que a los del esquema I solo cuando había disfunción del injerto.

Citomegalovirus y Epstein Barr.

El diagnóstico tanto de infección y enfermedad por CMV o Epstein Barr fue realizado mediante antigenemia para CMV con un valor de 5 células/200000células, y para el diagnóstico de Epstein Barr mediante PCR cuantitativa en leucocitos o plasma.

Enfermedad Linfoproliferativa pos-trasplante.

Ante la elevación de creatinina y sospecha de rechazo agudo como diagnóstico de presunción, se reporta ELPT, y en otras ocasiones mediante la realización de biopsia de protocolo como un hallazgo fortuito.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con trasplante renal deben tomar medicamentos inmunosupresores toda la vida del injerto para prevenir el rechazo, entre los efectos adversos del tratamiento crónico con inmunosupresores destacan el desarrollo de infecciones y enfermedad linfoproliferativa. Generalmente los niños con trasplante renal reciben triple esquema de inmunosupresión a base de prednisona, inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) y azatioprina. Recientemente han salido del mercado nuevos fármacos inmunosupresores que al disminuir la incidencia de rechazo mejoran la sobrevida del injerto. Este es el caso de los anticuerpos anti-CD25 y sirolimus.

Se requieren estudios para determinar la eficiencia de los nuevos esquemas inmunosupresores y se ofrecen ventajas sobre el esquema tradicional.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la evolución a un año de niños con trasplante renal bajo dos esquemas de inmunosupresión diferentes, (prednisona, inhibidor de calcinerina)

DISEÑO

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y longitudinal.

UNIVERSO

Pacientes con trasplante renal realizado en el hospital infantil de México Federico Gómez (HIMFG) en el periodo comprendido de 1/Enero/1993 al 31/Dic/2003

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes que recibieron el primer trasplante de riñón en el periodo establecido.
- Pacientes que se encuentren con expediente completo.
- Paciente con al menos 1 año de duración.
- Paciente entre 1 y 18 años de edad.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Paciente que pierdan el injerto en el primer año de trasplante.
- Paciente que se encuentra con expediente incompleto.
- Paciente que muere en el primer año de trasplante.

RESULTADOS

En el periodo estudiado 223 pacientes recibieron trasplante renal. De estos 163 pacientes recibieron el esquema I y 60 pacientes el esquema II. Las características demográficas de ambos grupos se describen en la Tabla 4. Hubo mayor número de pacientes menores de 5 años en el esquema I. No hubo diferencia significativa en el género. Una mayor proporción de pacientes en el esquema I recibieron riñón cadavérico: 34% vs. 13% en esquema II pero ésta diferencia no fue estadísticamente significativa. La etiología de la uremia fue similar en ambos grupos siendo desconocido en la mayor parte de los pacientes, seguida por alteraciones estructurales y glomerulopatías.

En la tabla 5 se describen los episodios de rechazo agudo y crónico en ambos grupos. 102 pacientes del esquema I (62.5%) presentaron episodios de rechazo agudo vs. 20 del esquema II (33%), siendo la diferencia significativa con valor de p menor que 0.001. Veinticinco pacientes del esquema I presentaron un segundo rechazo dentro del primer año un pos- trasplante, y cuatro presentaron un tercer rechazo, dando un total de [3] episodios de rechazo agudo en 102 pacientes: En el esquema II sólo cuatro pacientes presentaron segundo episodio de rechazo agudo antes del año post-trasplante y ningún paciente presentó 3er rechazo agudo, dando un total de 24 episodios en 20 pacientes.

La mayor parte de los rechazos agudos se presentaron en los primeros seis meses post-trasplante. Hubo una mayor incidencia de rechazo crónico demostrado por biopsia en pacientes tratados con el esquema I que con el esquema II (15 vs. 5%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p menor que 0.001).

La creatinina sérica tanto al año al mes como fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron el esquema II (Tabla 6).

La incidencia de otras complicaciones como hipertensión arterial, infecciones virales y enfermedad proliferativa en los pacientes estudiados se describe en la Tabla 7. No hubo diferencia en la proporción de hipertensión arterial en el esquema I vs. El esquema II (93 vs. 98%), sin embargo al año post-trasplante los pacientes con el esquema I recibían en promedio un medicamento hipotensor mientras que los del esquema II recibían 2 medicamentos. Hubo mayor incidencia de infecciones virales (enfermedad por CMV e infección por EBV) en el grupo I vs, grupo II; se observaron menos casos de enfermedad linfoproliferativa, 4.9 vs. 8.3% respectivamente (p 0.001).

De los trece casos de enfermedad linfoproliferativa pos trasplante 8 pacientes con en el esquema I y 5 pacientes con el esquema II. Diez pacientes eran del sexo masculino, la etiología de la insuficiencia renal crónica terminal era desconocida en nueve, tres pacientes tenían uropatía obstructiva, y uno antecedente de hialinosis segmentaria y focal. Solo 4 pacientes tenían serología para Epstein Barr de alto riesgo (Donador + y receptor-), 10 pacientes habían tenido por lo menos un episodio de rechazo agudo, 5 de ellos tratados con 3 bolos de metilprednisolona y rescate con OKT3 y 5 con bolos de metiprednisolona. La manifestación clínica principal fue elevación de creatinina en 9 pacientes 8 del del esquema II y I del esquema I dos pacientes se manifestaron con fiebre y sepsis, y dos fueron diagnosticados mediante biopsia iterativa. En todos los pacientes se redujo la dosis en dos hubo la necesidad de realizar nefrectomía.

La mortalidad en los grupos de estudio se describen en la tabla 8, hubo mayor proporción de defunciones al año pos-trasplante en los pacientes tratados con el esquema I (6.5 vs. 3.3%). La principal causa de muerte fueron las infecciones, de los 10 descensos en el esquema I tres fueron por infección virales (un caso de varicela fulminante y dos de enfermedad por CMV), cuatro por infecciones bacterianas y uno por infección por *Candida albicans*. En el esquema II sólo hubo una defunción por tuberculosis.

DISCUSIÓN

En 1967 se realizó el primer trasplante renal pediátrico de Latinoamérica en el Hospital infantil de México Federico Gómez, tan solo tres años después de que iniciaran los trasplantes renales de adultos en México. En un estudio se encontró que el 57% de los pacientes trasplantados entre 1967-1981 en el mismo hospital fallecieron por rechazo y sepsis; cabe mencionar, que la terapia de inmunosupresión consistía únicamente en radioterapia y dosis masivas de esteroides [72].

En este presente estudio se comparan los resultados obtenidos en el primer año post-trasplante renal con la triple terapia inmunosupresora que consiste en prednisona, ciclosporin y azatioprina, esquema de manejo utilizado en forma rutinaria hasta el 2001 en la instrucción contra un nuevo esquema que emplea terapia de inducción con basiliximab, además de prednisona, sirolimus (en lugar de azatioprina e inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus).

La edad, género y etiología de la uremia fueron similares en ambos grupos. La mayor parte de nuestros pacientes son escolares de 6 a 14 años. Predomina ligeramente el sexo masculino. Desconocemos la causa de uremia en cerca de la mitad de nuestros pacientes, pero las alteraciones estructurales ocupan el segundo lugar, seguido de las glomerulopatías. En otras series incluyendo al NAPRTCS la principal causa de uremia en niños son las hipoplasia y displasia renal, uropatía obstructiva y reflujo vesicoureteral [73]. Esto contrasta con la población adulta, en donde la diabetes mellitus y la hipertensión arterial ocasionan la mayor parte de los casos de uremia terminal [74]. La mayor parte de los trasplantes realizados en nuestro centro son de donador vivo relacionado, sin embargo hubo una mayor proporción de pacientes con riñón cadavérico en el esquema I (34 vs. 13%). En el NAPRTCS 51% de los riñones son de donador vivo [1, 75].

El objetivo fundamental del tratamiento de los pacientes trasplantados es evitar el rechazo agudo, a mayor número de rechazos agudos menor sobrevida del injerto y mayor incidencia de rechazo crónico: por esto se continúa buscando nuevos y mejores esquemas de inmunosupresión [11, 76]. En el presente trabajo observamos que la incidencia de rechazo agudo en el primer año post-trasplante fue considerablemente menor en los pacientes del esquema II (62.5 vs. 33.3%), esta notable disminución probablemente se deba al uso de Anti-CD25 (basiliximab), medicamento utilizado en la profilaxis de rechazo agudo durante el primer semestre pos trasplante.

La incidencia de rechazo crónico al año post-trasplante fue tres veces mayor que el esquema

I (15 vs. 5%) Sabemos que los rechazos agudos favorecen el desarrollo del rechazo crónico, por lo que curiosamente los pacientes tratados con el esquema II, a pesar de tener menos episodios de rechazo agudo y crónico tuvieron una creatinina sérica al año mayor que los pacientes en el esquema I. La explicación a esta situación pudiera ser el incremento de la toxicidad de la ciclosporina hasta 2 veces más en combinación con sirolimus. Hubo pacientes en el esquema II que presentaron toxicidad por ciclosporina diagnosticada por biopsia renal con niveles terapéuticos adecuados. Cuestionan la utilidad de los llamados niveles terapéuticos en pacientes que reciben terapia concomitante de sirolimus con ciclosporina, y no existen guías en la literatura de como se debe ajustar la dosis de éstos casos. Recientemente han sido publicados artículos que demuestran que el sirolimus incrementa en forma notable la toxicidad renal de la ciclosporina por lo que, consideramos que a la luz de esta nueva evidencia, la combinación no parece ser buena.

La hipertensión arterial sigue siendo un problema frecuente en nuestros pacientes, más de 90% de ambos grupos requirieron manejo hipotensor al año post-trasplante, sin embargo los pacientes del grupo I se controlaron en promedio con un hipotensor mientras que los del grupo II necesitaron más de dos. La ya mencionada toxicidad de ciclosporina puede haber contribuido a esta situación ya que se sabe que cuando es grave puede favorecer la liberación de sustancias vaso activas y por tanto desarrollo de hipertensión arterial sistémica. [24]

Actualmente la principal causa de ingreso intrahospitalario ya no es el rechazo agudo sino las infecciones pos trasplante [77], incluso han emergido nuevos agentes que pueden comprometer en el futuro del injerto como son los poliomavirus [78,79]. Los pacientes del esquema II recibieron tratamiento con ganciclovir por 6 meses siempre que el receptor fuera positivo para CMV, excepto los que mostramos serología negativa para CMV receptor y donador. Esta práctica puede explicar que la enfermedad por CMV y la infección por EBV fueran considerablemente menores en el esquema II (ver tabla 7), sin embargo a pesar de este hecho en el esquema II hubo un incremento preocupante en la incidencia de enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (ELPT De 1987 a 1993 no se informó ningún caso de LPT en HIMFG y de 1993 a 2001 hubo 8 casos, en cambio de 2001 y 2003 se presentaron 5 casos, todos tratados con el esquema II. Probablemente el efecto inmunosupresor aditivo de la combinación de medicamentos, ocasiona un trastorno funcional en los linfocitos que favorece el desarrollo de ELPT. Es importante señalar que la mayoría de los pacientes con ELPT en el esquema II se diagnosticaron en la biopsia renal de protocolo a los 6 meses, en donde se encontró infiltrado linfocitario y de células plasmáticas, esta pudiera ser la explicación del impacto obtenido con el esquema II. Inmediatamente se redujo la inmunosupresión a la mitad y este diagnóstico y modificación

del tratamiento en forma oportuna pueden explicar la baja mortalidad a un año por esta causa.

La mortalidad de un año fue mayor en los pacientes con el esquema I, principalmente debido a infecciones bacterianas y sepsis, Al tener una mayor incidencia de rechazo agudo los pacientes del esquema I fueron sometidos con mayor frecuencia a dosis masivas de esteroides lo cual explica la mayor frecuencia de sepsis.

El nuevo reto por vencer es la nefropatía crónica del trasplante que ocupa la primera causa pérdida de injerto renal [80,81].

CONCLUSIÓN

En conclusión los resultados del presente estudio mostraron mayor frecuencia de rechazo agudo, rechazo crónico, infecciones y mortalidad, en el grupo tratado con el esquema I (clásico), y mayor frecuencia de ELPT y creatinina sérica más elevada en el grupo tratado con el esquema II que incluye basiliximab, ciclosporina y sirolimus, cuya combinación no parece conveniente. Es necesario continuar con la observación de estos pacientes por más tiempo para tener mayores conclusiones.

TABLA 1. FARMACOS QUE INTERACTÚAN CON LA CICLOSPORINA Y TACROLIMUS

Aumentar niveles	Disminuyen niveles
Clotrimazol	Carbamazepina
Fluconazol	Fenobarbital
Cisaprida	Fenitoína
Metoclopramida	Rifabutina
Claritomicina	Oxido de magnesio
Eritromicina	Antiácidos
Bromocriptina	Bicarbonato de sodio
Cimetidina	
Corticoesteroides	
Ciclosporina	
Danazol	
Inhibidores de proteasas	
Jugo de toronja	

TABLA 2. RANGO TERAPÉUTICO DE TACROLIMUS EN TERAPIA DE MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

Periodo Post-Trasplante-Trasplante Renal	Niveles Objetivos (ng/ml)
1-3 mese	7-20
4-12	5-15
Mayor que 12	5-9

TABLA 3. RANGO TERAPÉUTICO TACROLIMUS EN TERAPIA DE RESCATE EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL.

Periodo Post-Trasplante Renal	Niveles Objetivo (ng/ml)
1-2 semanas	20-25
1 mes	15-20
2 meses	10-15
Crónicos	5-9

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES

	Esquema I		Esquema II		P
	N	%	N	%	
Total	163	100	60	100	
Edad					
Menor que 5 años 11 mese	17	10.42	3	5	0.001
6ª -9 a 11 meses	34	29.85	15	25	*
10 a -14 a 11 meses	86	52.76	31	51.66	*
15 a- 18 a 11 meses	26	15.95	11	18.66	*
Género					
Masculino	85	52.14	38	63.3	*
Femenino	78	47.85	22	36.6	*
Fuente del órgano					
Donador vivo	107	65	52	86	*
Donador cadavérico	56	34	8	13	*
Etiología de la uremia					
Desconocida	65	39.87	30	50	*
Estructural	36	22.07	11	18.33	*
Glomerulopatías	28	17.17	12	14	*
Hereditaria	6	3.6	1	1.66	*
Esclerosis segmentaria y focal	19	11.65	3	5	*
Otros	9	5.25	3	5	*

*No hay diferencia significativa.

TABLA 5. INCIDENCIA DE RECHAZO AGUDO Y CRÓNICO EN PACIENTES TRATADOS CON DOS ESQUEMAS DE INMUNOSUPRESIÓN

	Esquema I		Esquema II		P
	N	%	N	%	
Total de pacientes	163	100	60	100	
Pacientes con rechazo agudo	102	62.5	20	33.3	0.001
Antes de los 6 meses	77	46	15	25	0.001
Después de los 6 meses y antes del año	25	19	5	8.3	0.001
Rechazo Crónico	24	15	3	5	0.001

TABLA 6. CREATININA SERICA AL MES Y AL AÑO POST-TRASPLANTE EN PACIENTES TRATADOS CON DOS ESQUEMAS DE INMUNOSUPRESIÓN.

	Esquema I (N 163)		Esquema II (N 60)		P
	Promedio	DS	Promedio	DS	
Creatinina Sérica					
Al mes	1.3	0.44	2.2	0.23	0.01
Al año	1.02	0.25	1.34	0.33	0.01

TABLA 7. INCIDENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL, ENFERMEDAD POR CMV, INFECCIÓN POR EPSTEIN BARR Y ENFERMEDAD LINFOPLORIFERATIVA EN PACIENTES TRATADOS CON DOS ESQUEMAS DE INMUNOSUPRESIÓN.

	Esquema I		Esquema II		P
	N	%	N	%	
Total de pacientes	163	100	60	100	
Hipertensión arterial	152	93.2	59	98.3	*
Enfermedad por CMV	50	30.3	5	8.3	0.001
Infección por Epstein Barr	16	9.6	3	5	*
Enfermedad linfoproliferativa	8	4.9	5	8.3	0.001

*No hay diferencia significativa.

**TABLA 8. MORTALIDAD A UN AÑO EN PACIENTES RTRATADOS CON DOS
ESQUEMAS DE UNMUNOSUPRESIÓN**

	Esquema I		Esquema II	
	N	%	N	%
Total de pacientes	163	100	60	100
Defunciones a un año	10	6.5	1	1.6
Infecciones	8	4.9		
Virales	3	1.8		
Bacterianas	4	2.4		
Micóticas	1	0.6		
Enfermedad linfoproliferativa	2	1.22		
Otras	0	0	1	1.6

BIBLIOGRAFIA

1. Benfield MR: Current status of kidney transplant: update 2003. *Pediatr Clin North Am* 50: 1301-1334, 2003
2. Carbaja H, Soltero L, Rodriguez Montalvo C, et al Cyclosporine and low dose ketoconazole in renal transplant: a single center experience. *Transplantation* 79:252-253, 2000
3. Quist E, Pihko H, Fagerudd P, et al: Neurodevelopmental outcome in high-risk patients after renal transplantation in early childhood. *Pediatr Transplnt* 6:53-62 2002.
4. Harmon WE, Alexander SR, Tejani A, et al: The effect of donor age on graft survival in pediatric cadaver renal transplant recipients- a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 54:232-237, 1992
5. Sayegh MH, Turka LA: The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. *N Engl J Med* 338:1813-1821, 1998
6. Halloran IM: Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N. Engl J Med* 351:2715-2729, 2004
7. Furnes PN, TAub: International variation in the interpretation of renal transplant biopsies: report of The CERTAP Project. *Kidney Int* 60: 1998-2012, 2001
8. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al: The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 55:713-723, 1999
9. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, et al: Antibody-mediated rejection criteria- an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 3: 708-714, 2003
10. Hernando A: *Nefrología Clínica*, Segunda ed. España.
11. Coloma J: Current immunosuppressive agents; efficacy, side effects and utilization. *Pediatric Clinic of North America* 50:1283-1300, 2003
12. Hoker BJ, John U, Plank C, et al: Successful withdrawal of steroids in pediatric renal transplant recipients receiving cyclosporine A and mycophenolate mofetil treatment: results after four years. *Transplantation* 78: 222-234, 2004
13. Mourad G, Rositaing L, Legendre C, et al: Complete replacement of methylprednisolone by mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 78:584-590, 2004
14. McLeod HL, Kumar A: Metabolism of azathioprine. *Transplantation* 61:1425, 1996
15. Kupin W, Venkat KK, Oh S, et al: Complete replacement of methylprednisolone by azathioprine in cyclosporine-treated primary cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 45: 53-55, 1998
16. Shand FL: Attenuation of murine graft-versus-host reactivity by azathioprine.
17. Sandrini S, Maiorca R, Scolari F, et al: A prospective randomized trial on azathioprine addition to cyclosporine versus cyclosporine monotherapy at steroid withdrawal, 6 months after renal transplantation. *Transplantation* 69:1861-1867, 2000

18. Mac Phee IA, Bradley JA, Briggs JD *et al*: Long-term outcome of a prospective randomized trial of conversion from cyclosporine to azathioprine treatment one year after renal transplantation. *Transplantation* 66:1186-1192, 1998.
19. Bergan S, Rugstad HE, Bentdal O, *et al*: Monitoring of azathioprine treatment by determination of 6-thioguanine nucleotide concentrations in erythrocytes. *Transplantation* 58:803-808, 1994
20. El merkresh MM Renal Transplantation. *BJU Int* 85:979-986, 2000
21. Kasiske BL, Anjum S, Shah R. *et al* Hypertension after Kidney transplantation. *Am J kidney Dis* 43: 1071-1081, 2004
22. Smith JM, Nemeth TL, McDonald RA. Current immunosuppressive agents efficacy, side effects, and utilization. *pediatr Clin north Am* 50: 1283-1300, 2003
23. Frei UA, Neumayer HH, Buchholz B, *et al*.: Randomized, double-blind, one-year study of the safety and tolerability of cyclosporine microemulsion compared with conventional cyclosporine in renal transplant patients. International Sandimmun Neoral Study Group. *transplantation* 65:1455-1460, 1998
24. Ferrareso M, Ghio L, Tirelli S, *et al*: Cyclosporine monitoring in stable, long-term, pediatric kidney transplant recipients The value of C₂ determination. *Transplant Proc* 36: 685-686, 2004
25. Kenown P, Niese DC: Cyclosporine microemulsion increases drug exposure and reduces acute rejection with out incremental toxicity in de novo renal transplantation. International Sandimmun Neoral study Group. *Kidney Int* 54:938- 944, 1998..
26. Medeiros M, Gomez AC, Urizar JP *et al*: Bioavailability of two oral formulations Cyclosporin A in uremic children before renal transplantation. *Pediatr transplant* 2:145 -149, 1998
27. Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML *et al*: Tacrolimus in pediatric renal transplantation. *transplantation* 62:1752-1758, 1996
28. Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML *et al*: Pediatric renal transplantation under tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 67:299-303, 1999
29. 29, 1995
30. Najarian JS, Frey DJ, Matas AJ *et al*: Renal transplantation in infants. *Ann Surg* 212:353-365; Discussion 366-357, 1990
31. Jusko WJ, Piekoszewski W, Klintmalm GB, *et al* : Pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 57: 281-290, 1995
32. Plosker GL, Foster RH: Tacrolimus: a further update of its pharmacologic and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 59:323-389, 2000
33. Wallemacq PE, Verwee RK: Comparative Clinical pharmacokinetics of tacrolimus in Pediatric and adult patients, *Clin Pharmacokinet* 40:283-295, 2001.
34. Filler G, Grigas R, Mai I, *et al*: Pharmacokinetics of tacrolimus (FK 506) in children and adolescents with renal transplant. *Neprol Dial transplant* 12 : 1668-1671, 1997
35. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG : Pharmacokinetic-Pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinetic* 38:41-57, 2000
36. Banerjee R, Leaver N, Lyster H, *et al* : Coadministration of itraconazole and tacrolimus after thoracic organ transplantation. *Transplant proc* 33: 1600-1602, 2000

37. Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, *et al*: Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 41:813-851, 2002
38. Toda F, Tanabe K, Ito S *et al*: Tacrolimus trough level adjustment after administration of fluconazole to kidney recipients. *Transplant Proc* 34: 1733-1735 2002
39. Van Gelder T: Drug interactions with tacrolimus. *Drug Saf* 25, 707- 712, 2002
40. Kovarik J, Breidenbach T, Gerweck C *et al*: Disposition and immunodynamics of basiliximab in liver allograft recipients. *Clin Pharmacol Ther* 64: 66-72, 1998
41. Kovarik JN, Kahan BD, Rajagopalan PR *et al*: Population pharmacokinetics and exposure-response relationships for basiliximab in kidney transplantation. The U. S. Simultaneous Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 68:1288-1294, 1999
42. Vester U, Kranz B, Testa G, *et al*: Efficacy and tolerability of interleukin-2 receptor blockade with basiliximab in pediatric renal transplant recipients. *Transplant* 5 :297- 301, 2001
43. Pascual J, Marcen R, Ortuno J, Anti-interleukin-2 antibodies I basiliximab and daclizumab. *Nephrol Dial Transplant* 16:1756-1760, 2001.
44. Pape L, Stehla J, Henne T, *et al*: Single centre experience with basiliximab in pediatric renal transplantation, *Nephrol Dial Transplant* 17: 276-280, 2002
45. Polsky D, Weinfurt KP, Kaplan B, *et al*: An economic and quality-of-life assessment of basiliximab vs. Antithymocyte globulin immunoprophylaxis in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1028-1033, 2001
46. Casa Melley AT, Falkenstein KP, Flynn LM, *et al*: Improvement in renal function
47. Scharter AD, Meyers KE, Spanias LD, *et al*: Short sirolimus half-life in pediatric renal transplant recipients on calcineurin inhibitor-free protocol. *Pediatr Transplant* 8:1711-177, 2004
48. Cecka JM, Gjertson DW, Terasaki PI: Pediatric renal transplantation: a review of the UNOS data. United Network for Organ Sharing. *Pediatr Transplant* 1: 55-64, 1997
49. Tejani A, Alexandert S, Ettenger R, *et al*: Safety and pharmacokinetics of ascending single doses of sirolimus (rapamune, rapamycin) in pediatric patients with stable chronic renal failure undergoing dialysis. *Pediatr Transplant* 8: 152-260, 2004.
50. Burdese M, Rossetti M, Guarena C, *et al*: Sirolimus and AC-inhibitors: a note of caution. *Transplantation* 79: 251-252, 2005
51. Ciancio G, Burke GW, Gaybor JJ, *et al*: A randomized long-term trial of tacrolimus and sirolimus versus tacrolimus and micophenolate mofetil versus cyclosporine at one year. *Transplantation* 77: 244-251, 2004
52. HOOgerveen RC, Ballantyne CM, Powanall HJ, *et al*: Effect of sirolimus on the metabolism of apoB100 containing lipoproteins in renal transplant patient. *Transplantation* 72:1244-1250, 2001
53. Butani L: investigation pediatric renal transplant recipient with heavy proteinuria after sirolimus rescue. *Transplantation* 78:1362-1366, 2004
- 15:901-952, 2001.
54. Patel R; infections in recipients of kidney transplants. *Infect Dis Clin North Am* 15:901-952, xi 2001

55. Robinson LG, Hilinski J, Graham F, et al. Predictors of cytomegalovirus disease among pediatric transplant recipients within one year of renal transplantation. *Pediatr Transplant* 6: 111-118, 2002
56. Helanterä I, Loginov R, Laetenschlager I, et al. The Role of Cytomegalovirus Infection in Chronic Allograft Nephropathy. *Transplantation* 79:379, 2005
57. Kazory A, Ducloux D. Cytomegalovirus and thromboembolism in renal transplantation. *Transplantation* 79 : 248-249, 2005
58. Kumar Mahawar K: Role of cytomegalovirus infection in chronic allograft nephropathy, *Transplantation* 77:328, 2004
59. Gonzalez F, Allen U, Quantitative measurement of cytomegalovirus load in pediatric solid transplant recipients: moving beyond antigenemia. *Pediatr Transplant* 8: 309-312, 2004
60. Meyer-Koenig U, Weidmann M, Kriste G, et al. Cytomegalovirus infection in organ-transplant recipients: diagnostic value of pp65 antigen test, qualitative polymerase chain reaction (PCR) and quantitative Taqman PCR. *Transplantation*
61. Aw MM, Murugassu B, Tan AW, et al. Quantitation of peripheral blood cytomegalovirus DNA for monitoring recurrent cytomegalovirus retinitis in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 4:100-106, 2000
62. Freeman RB, Paya C, Prescovitz MD, et al. Risk factors for cytomegalovirus viremia and disease developing after prophylaxis in high-risk solid-organ transplant recipients. *Transplant* 78:1765-1773, 2004
63. Manfro RC, Veronese FJ, Silvia DM, et al. Type of induction immunosuppression and posttransplant lymphoproliferative disorder. *Transplantation* 78:633; author reply 634, 2004. *Transplantation* 78: 205 -210, 2004
64. Wong JY, Tat B, Levvey B, et al. Epstein Barr virus primary mismatching and HLA matching : Key risk factor for post lung transplant lymphoproliferative. *Am J Surg Pathol* 28:967-973, 2004
65. Lundell R, Elenitoba-Johnson KS, Lim MS, T-cell Pos transplant Lymphoproliferative disorder occurring in a pediatric solid-organ transplant patient. *Am J Surg Pathol* 28: 967-973, 2004
66. Pakakasama S, Eames, GM, Morris MC, et al : treatment of Epstein Barr virus lymphoproliferative disease after hematopoietic stem-cell transplantation with Hydroxyurea and cytotoxic T-cell lymphocytes. *Transplantation* 78:755-757, 2004
67. Sorof JM, Poffenbarger T, Portman R: Abnormal 24-hours blood pressure patients in children after renal transplantation. *Am J kidney Dis* 35:681-686, 2000
68. Medeiros M, Sharma VK, Ding R, et al: Optimization of RNA yield, purity and Methods 279: 135-142, 2003
69. Li B, Harto C, Ding R, et al : Noninvasive diagnosis of renal-allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforin and grancyme B urine *N Engl J Med* 344: 947-954, 2001
70. Ding R, Li B, Muthukumar T, et al : CD 103 mRNA levels in urinary cells pediatric acute rejection of renal allografts. *Transplantation* 75:1037-1312, 2003
71. Ding R, Medeiros M, Dadhania D, et al: Noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VPI in urine

72. Gordillo-Paniagua G: En torno al trasplante renal de niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 54:609-613,1997
73. Seikal MG, Ho PL, Emmett L, *et al*: Chronic renal insufficiency in children: the 2001 Annual report of the NARPTCS *Pediatr Nephrol* 18:796-804,2003
74. USRDS: The United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 42: 1-230,2003
75. Davis ID, Bunschman Te Grimm PC *et al* Pediatric renal Transplantation: indications and special considerations. A position paper from the pediatric Committee of the American Society of Transplant Physicians. *Pediatr Transplant* 2:117-129,1998
76. Sarwal MM, Yoring PD, Alexanders S, *et al*: Promising early outcomes with a novel, completesteroid avoidance immunosuppression protocol in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 72:13-21,2001
77. Dharnidarka VR Stablein DM, Harmon WE: Post-transplant infections now excepted acute rejection as cause for hospitalization: a report of the NAPRTCS *.Am J Transplant* 4:384-389, 2004
78. Randhawa PS, Demetris AJ: Nephrology due to polyomavirus type BK. *N Engl j Med* 342:1361-1363,2000
79. Rocha PN, Plumb TJ, Miller SE, *et al*: Risk Factors for BK polyomavirus nephritis in renal allograft recipients. *Clin Transplant* 18: 456-462,2004
80. Magee JC, Bucyvalas JC Bucyvalas JC Farmen DG *et al*: Pediatric Transplantation. *Am J Trasplant* 4 Suppl 9:54-71,2004
81. Colombani PM, SP, Dunn Harmon WE, *et al*: Pediatric Transplantation. *Am J Transplant* 3 Suppl 4:53.63,2003
82. Tejani A Harmon WE, Fine RN: *Pediatric Solid Organ Transplantation*, 1 st ed. Copenhagen, Munksgaard,2000

