

11257

3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA**

**TRATAMIENTO DE RESCATE CON TACROLIMUS EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON TRASPLANTE RENAL CON RECHAZO
AGUDO DEL INJERTO RENAL**

2804/01

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE LA SUBESPECIALIDAD EN:

NEFROLOGIA PEDIATRICA

QUE PRESENTA EL DOCTOR

CARLOS HUGO VILLAR MARQUEZ

**DIRECTOR DE TESIS: DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO
DR. RICARDO MUÑOZ ARIZPE**



**SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA**

2000

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**TRATAMIENTO DE RESCATE CON TACROLIMUS EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON TRASPLANTE RENAL CON RECHAZO
AGUDO DEL INJERTO RENAL**

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"**

Departamento de Nefrología

Trabajo presentado para opcionar al titulo de nefrólogo pediátra

Presentado por: Carlos Hugo Villar Márquez

Director de Tesis: Dra. Mara Medeiros Domingo

Dr. Ricardo Muñoz Arizpe



México DF, febrero de 2000

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2000
[Handwritten signature]

TRATAMIENTO DE RESCATE CON TACROLIMUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TRASPLANTE RENAL CON RECHAZO AGUDO DEL INJERTO RENAL

INTRODUCCIÓN

El tacrolimus (FK506, Prograf®) fue aislado de la fermentación del hongo *Streptomyces Tsukubaensis* en el norte de Japón. Es un potente inmunosupresor específico de células T (1, 2). Se ha utilizado clínicamente desde febrero de 1989 aunque la FDA lo aprobó en 1994 y 1997 para receptores de hígado y riñón respectivamente (3, 4). Se emplea como inmunosupresor de primera línea en la terapia de mantenimiento del trasplante renal y también se ha empleado como agente de rescate del rechazo agudo del injerto renal. La información sobre su uso en pacientes pediátricos es escasa y no hay experiencia reportada en niños mexicanos.

Es un compuesto heterocíclico con peso molecular de 822 daltons. Estudios in Vitro han mostrado que el tacrolimus es 50 a 100 veces más potente que la ciclosporina para la inhibición de interleucina-2 (5).

Mecanismo de acción

El tacrolimus es un inhibidor de calcineurina. Al igual que la ciclosporina se une a inmunofilinas citoplasmáticas. El complejo tacrolimus-inmunofilina se une a los complejos calcineurina/calmodulina y bloquea su actividad como fosfatasa, de esta manera evita la defosforilación y translocación del factor nuclear de activación de linfocitos, con lo que impide la transcripción del gen de interleucina (IL) 2, IL 3, IL 4, IL 5, factor estimulante de granulocitos, factor de necrosis tumoral alfa e interferón gama; el efecto final es una inhibición en la activación y proliferación de células T citotóxicas (6,7).

SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE NEFROLOGÍA

2000

Farmacocinética

Después de la administración oral el tacrolimus se absorbe rápidamente con pico en la concentración plasmática a los 30 minutos. La biodisponibilidad oral varía entre 5 - 70 % con promedio de 27% (8). Se absorbe en el intestino delgado y es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 CYP3A tanto en intestino como en hígado. Se han identificado por lo menos 9 metabolitos hidroxilados y desmetilados (9). Se elimina primordialmente (~95%) por metabolismo hepático y excreción biliar, menos del 5% se elimina por vía renal y no se dializa. Debido a su alta toxicidad, a una ventana terapéutica estrecha, a la gran variabilidad interindividual en la biodisponibilidad y a las interacciones medicamentosas, el seguimiento terapéutico es esencial en los pacientes que reciben este medicamento. Los niños requieren mayores dosis en mg/Kg para alcanzar niveles en valle semejantes a los adultos, al parecer debido a un aumento en la depuración. (10-12).

Efectos adversos

Los efectos adversos incluyen nefrotoxicidad que puede manifestarse como trastornos tubulares, desequilibrios electrolíticos tales como hipercalcemia e hipomagnesemia, insuficiencia renal aguda y lesiones tubulointersticiales irreversibles, semejantes a las observadas con ciclosporina (13). También se ha descrito neurotoxicidad que se manifiesta como insomnio, cefalea, fotofobia, pesadillas, hiperestesias, confusión, convulsiones, coma, disartrias, psicosis y encefalopatía (14, 15). La incidencia de los efectos adversos neurológicos es de 8 a 21% y generalmente ceden con la reducción de la dosis. Se ha informado un efecto diabético que requiere tratamiento con insulina y se presenta en forma independiente de los niveles sanguíneos (16). También se ha descrito anemia hemolítica en menos de 1% de los casos tratados y puede manifestarse como síndrome hemolítico urémico (17).

El tacrolimus puede favorecer infecciones virales así como enfermedad linfoproliferativa asociada a virus de Epstein-Barr (18).

Presentaciones farmacéuticas

Prograf®

Cápsulas de 1 y 5 mg de tacrolimus anhidro. Cajas con 10, 30, 50 cápsulas en empaques.

Ampolletas de 1 ml solución estéril que contiene 5 mg/mL de tacrolimus anhidro para uso intravenoso.

Consideraciones clínicas sobre el uso de tacrolimus en el trasplante renal pediátrico

El tacrolimus puede utilizarse como terapia primaria o terapia de rescate. Shapiro et al.(4) comenzaron a utilizar el tacrolimus en el trasplante pediátrico desde 1989, muchos años antes de que se empleara en otros lugares y de la salida comercial del fármaco. En 1996 reportaron a 82 niños bajo tratamiento primario con tacrolimus y recomendaron su uso en esta población debido a que la sobrevida actuarial del injerto era similar a la de los pacientes que recibían ciclosporina 98% a 1 año y 84% a los 4 años, con la ventaja de que el tacrolimus permitía disminuir o eliminar a los glucocorticoides de la terapia de mantenimiento lo que favoreció el crecimiento de estos pacientes. Otras ventajas descritas son la ausencia de hirsutismo, disminución en los valores de colesterol y menor incidencia de hipertensión arterial post-trasplante. Dentro de los efectos adversos en esta serie se menciona una alta incidencia (9%) de enfermedad linfoproliferativa asociada a virus de Epstein Barr (19, 20). Como terapia primaria, los mismos autores recomiendan emplear tacrolimus en triple terapia asociado con azatioprina o mofetil micofenolato y corticoesteroides durante 6 meses, después de los cuales se suspenden los últimos y continúan con doble terapia inmunosupresora: tacrolimus y azatioprina o mofetil micofenolato (21). Los niveles en valle recomendados de tacrolimus en sangre total son los siguientes:

1-2 semanas post-TR 20-25 ng/mL

1 mes post TR 15-20 ng/mL

2 meses post TR	10-15 ng/mL
> 2 meses post TR	5-9 ng/mL

Birk et al. de la Universidad de Minnesota describieron su uso en 3 pacientes con 100% de sobrevida de pacientes e injerto 0.5 ± 0.26 años post-trasplante (22).

El grupo de Johns Hopkins describió 11 pacientes tratados con tacrolimus, azatioprina y bajas dosis de esteroides, con un tiempo promedio de seguimiento de 12 meses. La sobrevida actuarial de pacientes e injertos a un año fue de 100% y 91% respectivamente, con una pérdida de injerto por rechazo agudo a los 3 meses. Veinticinco por ciento de los pacientes tuvieron neurotoxicidad y 15% nefrotoxicidad así como Diabetes mellitus temporal 10% (23).

En cuanto al tratamiento de rescate del rechazo agudo del trasplante renal el tacrolimus se ha empleado en pacientes con rechazo agudo resistente al tratamiento con esteroides y/o globulina antilinfocitos (19,21,24,25,26). En todas las series reportadas se suspende la ciclosporina y se inicia tacrolimus 0.15mg/kg cada 12 horas para alcanzar concentración sanguínea de 15-25ng/mL hasta que cede el rechazo, después de lo cual se disminuye gradualmente la dosis para alcanzar concentraciones en valle de mantenimiento de 5-9 ng/mL. La respuesta a este tratamiento del rechazo agudo varía de 50 a 100 %. El número de pacientes en las series reportadas es pequeño y variable de 2 a 21 pacientes

Métodos de determinación de tacrolimus

Se han desarrollado diversos métodos para la determinación de concentración sanguínea de tacrolimus que incluyen inmunoensayos, bioensayos, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) y espectrometría de masas. La muestra debe ser sangre total con EDTA como anticoagulante. Dos inmunoensayos se utilizan para la determinación clínica de rutina, el inmunoensayo ligado a micropartículas (MEIA) y un ensayo inmunoabsorbente enzimático (ELISA), el anticuerpo monoclonal empleado por estos métodos muestra reactividad cruzada con varios metabolitos de tacrolimus (27,28,29).

JUSTIFICACION

El tratamiento con tacrolimus aparenta ser una buena opción para pacientes con rechazo agudo del aloinjerto renal corticorresistente pero es escasa la información en la población pediátrica.

OBJETIVO

Informar la experiencia de nuestro Instituto con el uso de tacrolimus como terapia de rescate del rechazo agudo del trasplante renal.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron cinco pacientes pediátricos con trasplante renal que aceptaron por escrito su participación en el estudio. Cuatro presentaron rechazo agudo refractario al tratamiento con bolos de metilprednisolona y antigenemia positiva para citomegalovirus, por lo que se consideró la terapia de rescate con tacrolimus en vez de anticuerpos monoclonales OKT3, ya que éstos últimos favorecen el desarrollo de enfermedad por citomegalovirus. Un paciente presentó microangiopatía trombótica renal por ciclosporina y rechazo agudo del injerto por lo que se decidió administrar terapia de rescate con tacrolimus.

A todos los pacientes se les realizó biopsia renal antes de iniciar el tacrolimus y el rechazo se clasificó según la clasificación de Banff (30).

Clasificación de Banff para el rechazo agudo (RA) del aloinjerto renal:

- Grado I: Infiltrado intersticial con tubulitis moderada.
- Grado II (a): Infiltrado intersticial con tubulitis grave.
- Grado II (b): Los hallazgos de los grados previos y arteritis moderada.

- Grado III: Los hallazgos previos y arteritis grave (arteritis transmural) con fibrosis y necrosis.

En los pacientes que durante su evolución presentaron nuevos incrementos de creatinina se realizó una biopsia renal iterativa para descartar rechazo agudo versus nefrotoxicidad por tacrolimus. Se consideró la edad, causa de insuficiencia renal crónica terminal, tipo de trasplante renal (TR), tiempo post TR al momento del rechazo agudo, esquema de inmunosupresión al momento del RA, hallazgos histopatológicos en la biopsia renal, dosis de tacrolimus y niveles sanguíneos del mismo a la semana de tratamiento (por inmunoensayo ligado a micropartículas) y en cada consulta mensual, creatinina sérica basal, con rechazo agudo, a la semana de inicio del tacrolimus y en cada consulta mensual.

RESULTADOS

Los cinco pacientes fueron del sexo masculino. La edad promedio fue 11.8 (\pm 4.4 años). Cuatro pacientes tenían riñón de donador vivo relacionado (DVR) y uno de donador cadavérico (DC). El tiempo post-TR en el que se presentó el rechazo del aloinjerto resistente a esteroides fue en promedio de 13 meses (varió de 7 días a 4 años 2 meses). Al momento del rechazo cuatro niños recibían triple esquema inmunosupresor con prednisona, ciclosporina y azatioprina; el paciente 5 tuvo microangiopatía trombótica renal secundaria al uso de ciclosporina al segundo día del trasplante renal, por este motivo permaneció con doble esquema de inmunosupresión y al séptimo día post TR se documentó por biopsia rechazo agudo (Tabla 1).

El tiempo de seguimiento después del inicio del tacrolimus fue de 5 a 9 meses. Cuatro pacientes tuvieron rechazo agudo Banff I y un paciente Banff III. La creatinina basal fue de 1.4 ± 0.6 mg/dL y se elevó durante el RA a 3.5 ± 0.9 mg/dL. En la tabla 2 se describen los hallazgos de la biopsia renal, la creatinina sérica basal, la creatinina sérica con rechazo agudo y la evolución de la creatinina en las consultas de seguimiento. En la figura 1 se muestra la evolución de la creatinina sérica que al mes de tratamiento había descendido a los valores basales.

En la tabla 3 se muestra la dosis de tacrolimus en mg/kg y los niveles en sangre total durante el seguimiento, se señala con asterisco el momento en que los pacientes mostraron efectos adversos.

En la tabla 4 se muestran los efectos adversos al tratamiento. Los pacientes 1, 3 y 4 presentaron neurotoxicidad manifestada como náuseas, nerviosismo, insomnio, temblor fino de manos en todos los casos los síntomas cedieron al disminuir la dosis del tacrolimus; los pacientes 3 y 4 presentaron diarrea. Los pacientes 1 y 4 presentaron nefrotoxicidad confirmada por biopsia renal; el paciente 1 presentó hipercalemia y elevación de la creatinina con niveles de tacrolimus dentro del rango normal (5.3ng/mL) y cedió al disminuir la dosis del medicamento. En la biopsia renal se encontró fibrosis intersticial moderada y algunos túbulos mostraron vacuolización isométrica del epitelio de revestimiento con glomérulos normales. El paciente 4 acudió al hospital 3 meses después del inicio del tacrolimus con cuadro de diarrea, deshidratación y elevación de la creatinina sérica, se encontraron concentraciones elevadas de tacrolimus (30 ng/mL), a pesar de que en controles previos sus concentraciones eran normales (6.7ng/mL) y recibía una dosis pequeña del medicamento, 1 mg al día (0.025 mg/kg/día). En la biopsia renal se encontró necrosis tubular aguda con vacuolización del epitelio tubular y necrosis papilar por lo que se decidió suspender el tacrolimus y reiniciar ciclosporina. Dos meses después del episodio de nefrotoxicidad el paciente presentó función renal normal. El paciente 5 presentó hipertensión arterial de difícil control que se asoció con el inicio del tacrolimus, sin embargo existía el antecedente de microangiopatía trombótica renal por ciclosporina y esta lesión pudo contribuir al desarrollo de la hipertensión arterial.

DISCUSION

El tacrolimus fue efectivo como tratamiento de rescate del rechazo renal agudo resistente a esteroides en todos los pacientes que se informan. Los resultados en nuestros pacientes son similares a los que se informan en la literatura, en donde la respuesta adecuada a la terapia de rescate varía de 50 a 100%, dependiendo del grado de fibrosis del injerto (4). La creatinina regresó al valor basal o incluso a cifras menores en el primer mes de tratamiento. Sin embargo, dos pacientes presentaron nefrotoxicidad, uno a pesar de tener concentración

sanguínea dentro del rango terapéutico y cedió al disminuir la dosis y el otro en el que la nefrotoxicidad fue grave asociada a concentración elevada del medicamento. Este último paciente ameritó el retiro del tacrolimus y retorno a la terapia con ciclosporina. Cabe mencionar que todos los pacientes requirieron una dosis menor a la mencionada en la literatura para pacientes pediátricos que es de 0.30 mg/kg./día. Esto puede deberse a variaciones en la farmacocinética del tacrolimus dependientes de la edad o bien a variaciones interétnicas que se han informado en otros medicamentos que se metabolizan por el CYP3A4 (31,32). El paciente 5 fue el de menor edad y requirió una dosis mayor en mg/kg. para obtener una respuesta adecuada; en los controles mensuales del tercero al sexto mes presentó concentraciones reducidas de tacrolimus. Se ha mencionado por el grupo de Pittsburgh (Shapiro et al.) que algunos pacientes permanecen estables con concentraciones sanguíneas menores a 3ng/mL(21).

En general los pacientes que son convertidos a tacrolimus por terapia de rescate del injerto renal continúan posteriormente terapia de mantenimiento a largo plazo con este medicamento y existe controversia al respecto ya que si bien permite tener al paciente libre de los efectos secundarios de la ciclosporina e incluso reducir la dosis de esteroide, implica un mayor costo y el riesgo de presentar eventos adversos tales como nefrotoxicidad. Además, se ha reportado una mayor incidencia de enfermedad linfoproliferativa en los pacientes pediátricos que reciben tacrolimus (20). Existe un número escaso de estudios en pacientes pediátricos, sin embargo en estos se menciona que los niños requieren mayores dosis de tacrolimus para alcanzar valores terapéuticos (12). Los resultados de esta serie indican que el tacrolimus es eficaz en el tratamiento de rescate del rechazo agudo del injerto renal resistente a esteroides, sin embargo se requieren estudios farmacocinéticos en esta población para optimizar su uso.

BIBLIOGRAFIA

1. Starzl TE, Todo S, Fun J. et al. FK-506 for liver, kidney, pancreas transplantation, *Lancet* 1989; 28: 1000-1004. *Tr Ann Surg* 1990; 212: 295-3053
2. Fung JJ, Abu-Elmagd K, Jain A. et al. A randomized trial of FK506 vs Cyclosporine. *Trans proc* 1991; 23: 2977-2983.
3. Starzl TE, Todo S, Fung J, et al. FK 506 for liver, kidney, pancreas transplantation. *Lancet* 1989; 28: 1000-1004.
4. Shapiro R. Tacrolimus (FK506) in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 45-47.
5. First International Workshop on "FK506". A potential breakthrough in immunosuppression. *Transplant Proc* 1987; 19 (Suppl 6): 3-103.
6. Morris RE. Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 564-569
7. Denton M, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999; 353: 1083-1091.
8. Braun F, Schütz E, Christians U, Lorf T, Schiffmann JH, Armstrong VW, Schröter, Sewing KF, Oellerich, Ringe B. Pitfalls in monitoring tacrolimus (FK 506). *Ther Drug Monit* 1997; 19: 628-631.
9. Gonschior A-K, Christians U, Braun F, et al. Measurement of blood concentrations of FK 506 (tacrolimus) and its metabolites in seven liver graft patients after the first dose by h.p.l.c.-MS and microparticle enzyme immunoassay (MEIA). *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38:567-71
10. Wallemaq PE, Furlan V, Moyer A, Schafer A, Stadler P, Firdaus I, Taburet AM, Reding R, Clement De Clety S, De Ville De Goyet J, SOCAL E, Lykavieris L, Van Leew V, Bernard O, Otte JB, Undre NA. Pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in paediatric liver transplant recipients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998; 23: 367-370
11. Undre NA et al. Factors affecting the pharmacokinetics of tacrolimus in the first year after renal transplantation. European Tacrolimus Multicentre Renal Study Group. *Transplant Proc* 1998; 30:1261-1263.

12. Filler G, Grygas R, Mai I, Stolpe HJ, Greiner C, Bauer S, Ehrich JH. Pharmacokinetics of tacrolimus in children and adolescents with renal transplants. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1668-1671.
13. Ader JL, Rostaing L. Cyclosporin nephrotoxicity: pathophysiology and comparison with FK506. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 539-545
14. Shapiro R, Fung JJ, Jain AB, Parks P, Todo S, Starzl TE. The side effects of FK506 in humans. *Transplant Proc* 1990; 22: 35-36.
15. Fung J, Alessiani M, Abu-Elmagd K, Todo S, Shapiro R, Tzakis A, Van Thiel D, Armitage J, Jain A, McCauley J, Selby R, Starzl TE. Adverse effects associated with the use of FK506. *Transplant Proc* 1991; 23: 3105:3108.
16. Furth S, Neu A, Colombani P, Plotnick L, Turner ME, Fivush B. Diabetes as a complication of tacrolimus (FK506) in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 64-66.
17. Abu-Elmagd KM, Bronster O, et al . Acute hemolytic anemia in liver under FK506 therapy *Transplant Proc* 1991; 23: 3190-3192.
18. Reyes J, Tzakis A, Green M et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders occurring under primary FK506 immunosupresion. *Transplant proc* 1991; 23: 3044-3046.
19. Shapiro R, Scantelebury VP, Jordan ML, Vivas C, Tzakis AG, Elliz D, Gilboa N, Hopp L, Mc Cauley J, Irish W, Mitchell S, Hakala TR, Simmons RL, Starzl TE. FK506 in pediatric kidney transplantation- Primary and rescue experience. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: S53- S48.
20. Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML et al. Tacrolimus in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 1996;62: 1752-1758.
21. Shapiro R. Tacrolimus in pediatric renal transplantation: a review. *Pediatr Transplantation* 1998; 2: 270-276.
22. Birk PE, Cook ME, Schmidt WJ, Chavers BM. Preliminary experience with FK506 in pediatric renal translant recipients: a single center report. *Trans Proc* 1996; 28: 993-994
23. McKee M, Segev D, Wise B. Initial experience with FK506 (tacrolimus) in pediatric renal transplant recipients. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 688-690

24. Woodle ES, Thistethwaite JR, Gordon JH et al. A multicenter trial of FK 506 (tacrolimus) therapy in refractory acute renal allograft rejection: A report of the tacrolimus kidney transplantation rescue study group. *Transplantation* 1996;62: 594-599.
25. Offner G, Latta K, Bokenkamp A, Hoyer PF. Tacrolimus for rescue of renal transplantation in children. The II International Congress on pediatric transplantation. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: C 62 (abstract # S18).
26. Corey HE, Tellis V, Schechner R, Greenstein SM. Improved renal allograft survival in children treated with FK 506 (tacrolimus) rescue therapy. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 720-722.
27. Jusko WJ, Thompson AW, Fung J Mc ;Master P et al. Consensus document: Therapeutic monitoring of tacrolimus (FK506). *Ther Drug Monit* 1995; 17: 606-614.
28. Gonschor AK, Christian U Brawn F. Measurement of blood concentration of FK506 and its metabolites in seven liver transplantation after the first dose by HPLC-MS and microparticle enzyme immunoassay (MEIA). *Br J Clin Pharmacol* 1993; 38: 1-5.
29. Tredger JM, Gilkes CD, Gonde CE. Therapeutic monitoring of tacrolimus (FK506) with the first and second generation microparticle enzyme immunoassays: performance and results in four patient populations. *Ther Drug Monit* 1998; 10:266-275.
30. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713-23.
31. Palma-Aguirre JA, González-Laven J, Flores Murrieta FJ et al. Bioavailability of oral cyclosporine in healthy Mexican volunteers: evidence for interethnic variability. *J Clin Pharmacol* 1997; 37:630-634.
32. De Widt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Cytochrome P450 3A : ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 485-505.

Paciente	Edad (años)	Etiología de la IRCT	Fuente de donación del injerto	Tiempo post-TR al momento del rechazo
1	13	GMN endo y extracapilar difusa	DVR	2 meses 15 días
2	10	Uropatía obstructiva	DC	4 meses 7 días
3	16	Esclerosis glomerular segmentaria y focal	DVR	4 años 2 meses
4	15	Uropatía obstructiva	DVR	10 meses 25 días
5	8	Esclerosis glomerular segmentaria y focal	DVR	7 días

TR: Trasplante Renal

DVR: Donador Vivo Relacionado

DC: Donador Cadaverico

IRCT: Insuficiencia Renal Cronica Terminal

GMN: Glomerulonefritis

Tabla 1. Características generales de los pacientes

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Tabla 2.- Tipo de rechazo agudo y evolución de la creatinina sérica (CrS) en semanas (sem) y meses (m) en 5 pacientes pediátricos con tratamiento de rescate de rechazo agudo corticorresistente.

Paciente	Biopsia	CrS basal	CrS RA	CrS 1 sem	CrS 2 sem	CrS 1 m	CrS 2 ms	CrS 3 m	CrS 4m	CrS 5 m	CrS 6m	CrS 7m	CrS 8 m	CrS 9m
1	Banff I	1.1	2.7	1.6	1.2	1.4	1.5	1.4	1.8 [§]	1.8	1.7	1.6	1.6	1.3
2	Banff III	1.0	5.1	1.2	1.1	0.9	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8			
3	Banff I	2.5	3.8	2.9	2.8	2.5	2.1	2.1	2.1	2.0	2.1	2.1	2.1	
4	Banff I	1.1	2.8	1.7 [□]	2.1	2.1	2.1	1.5	5.0*			2 [‡]		
5	Banff I	1.3	3.3	1.8	0.9	0.9	0.9	0.8	0.8	0.8				
	MAT													

MAT: Microangiopatía trombótica renal

RA: Rechazo agudo

[§]Nefrotoxicidad.

[□] Neurotoxicidad

*Nefrotoxicidad

[‡]Creatinina sin tacrolimus

Tabla 3.- Seguimiento de dosis y niveles de tacrolimus en 5 pacientes pediátricos con tratamiento de rescate del rechazo agudo corticorresistente

Paciente	Niveles de tacrolimus (ng/mL)													
	Dosis recibida (mg/kg/día)													
	1 sem	2 sem	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m	7 m	8 m	9 m			
1	9	9	12	7.3	5.3	6.3*	2.9	3	ND	8.2	4.24			
	0.13	0.12	0.15	0.096	0.096	0.096	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06			
2	10	30	17.9	7.9	8	3.2	3.6	3						
	0.23	0.23	0.14	0.06	0.06	0.07	0.06	0.06						
3	10.2	9.8	10.1	10	8	ND	ND	5						
	0.13	0.14	0.14	0.10	0.10	0.10	0.06	0.06						
4	22.1	30 ^u	6.9	6.4	6.7	30*								
	0.09	0.04	0.025	0.025	0.025	0.025								
5	3.1	3.7	10.5	7.3	2.2	3.7	2.6							
	0.25	0.23	0.16	0.15	0.15	0.15	0.17							

*Niveles relacionados con nefrototoxicidad

^u Niveles relacionados con neurotoxicidad

ND: No disponible

Figura 1.- Evolucion de creatinina sérica en 5 pacientes tratados con tacrolimus

