



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Efectos secundarios con el uso de Azatioprina y
Micofenolato Mofetil en el primer año post
trasplante renal.

Trabajo de investigación que presenta
Dra. Lupita Claudeth Castro Ocegueda

Para obtener el diploma de la subespecialidad
Nefrólogo Pediatra

Asesores

Dr. Samuel Zaltzman Girshevich

Dr. Silvestre García de la Puente



MÉXICO, D.F.

2011



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.


TÍTULO DE TESIS

Efectos secundarios con el uso de Azatioprina y Micofenolato
Mofetil en el primer año postrasplante renal.


DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA


DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA


JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA


DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE

TUTOR DE TESIS


DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH

CO-TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	4
RESUMEN.....	5
MARCO TEÓRICO.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	19
OBJETIVOS.....	19
HIPÓTESIS.....	19
MATERIAL Y MÉTODO.....	20
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	20
POBLACIÓN OBJETIVO.....	20
POBLACIÓN ELEGIBLE.....	20
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	20
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	21
DEFINICIONES OPERACIONALES.....	21
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	23
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	23
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30
ANEXOS.....	33

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de efectos secundarios asociados a el uso de micofenolato de mofetilo y azatioprina ?

RESUMEN

La Azatioprina es un agente utilizado desde hace aproximadamente 40 años en el tratamiento para evitar el rechazo de órganos trasplantados. Sus principales efectos secundarios son la toxicidad de médula ósea (leucopenia, anemia, trombocitopenia), hepatotoxicidad, además de incrementar el riesgo de infecciones. El Mofetil Micofenolato también utilizado para evitar el rechazo de órganos trasplantados, cuyos principales efectos adversos son a nivel gastrointestinal (nauseas, vómito y diarrea) y mayor incidencia de infecciones.

OBJETIVO: Describir la frecuencia de efectos secundarios asociados a la administración de AZA y MMF durante el primer año postrasplante renal.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se revisaron los expedientes de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con trasplante renal del año 2000 al 2010 y que recibieron tratamiento inmunosupresor con AZA y MMF.

RESULTADOS: Durante este periodo se trasplantaron 143 pacientes, se revisaron 123 expedientes, no fue posible revisar 17 expedientes ya que se encuentran en proceso de microfilmación, un paciente porque tenía expediente incompleto, y dos pacientes porque no recibieron ni AZA, ni MMF, uno por fibrosis medular y otro por rechazo hiperagudo. De los 123 pacientes, 100 (81.3%) fueron de donador vivo, y 23 (18.6%) de donador cadavérico. El grupo de pacientes tratados con AZA fue de 106 pacientes y con 17 con MMF. Dentro de los eventos adversos estudiados, la leucopenia se encontró en 33 (31.3%) de los pacientes que recibieron AZA y 9 (52.9%) en los pacientes con MMF ($P= 0.078$). La anemia se encontró en 4 (3.8%) de los pacientes que recibieron AZA y en 2 (11.8%) de los que recibieron MMF ($P= 0.156$), más todos los casos de anemia se presentaron en pacientes con retardo en la función del injerto o rechazo agudo. La trombocitopenia se presentó en 30 (28.3%) pacientes del grupo de AZA y 10 (58.8%) pacientes tratados con MMF ($P= 0.013$), cabe mencionar que las trombocitopenias fueron leves. La elevación de AST se observó en 17 (16%) pacientes con AZA y en 3 (17.6%) de los pacientes con MMF ($P= 0.867$), la ALT se incrementó en 21 (19.8%) pacientes con AZA y 4 (23.5%) pacientes con MMF ($P= 0.723$), en los pacientes que elevaron transaminasas relacionado con AZA éstas mejoraron con la disminución de la dosis, el resto de pacientes elevaron transaminasas en relación a cuadros de sepsis e infección por CMV. Los eventos adversos gastrointestinales se observaron en 7 (6.6%) pacientes con tratamiento con AZA y en 3 (17.6%) de los pacientes con MMF ($P= 0.142$), es importante mencionar que solamente en un paciente se pudo confirmar que los síntomas gastrointestinales eran secundarios al uso de MMF y éstos mejoraron al cambiar la terapia por AZA, en el resto de los pacientes solo

fueron eventos transitorios. En cuanto a la frecuencia de infecciones no hubo diferencia significativa entre ambos grupos, se presentaron 1.4 episodios de infecciones graves por paciente en el grupo con AZA y 1.25 episodios por paciente en el grupo con MMF. La frecuencia de Rechazo agudo con el uso de Azatioprina fue de 0.37 episodios por paciente, mientras con Micofenolato fue de 0.26. En cuanto a Rechazo crónico en los pacientes que utilizaron Azatioprina fue de 0.07% y de 0% con Micofenolato. Ninguno de los pacientes trasplantados durante el periodo estudiado presentó algún tipo de tumor. Solo un paciente falleció durante el primer mes postrasplante por leucopenia severa y sepsis.

CONCLUSIONES: Las complicaciones observadas fueron semejantes con ambos esquemas de tratamiento, sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a toxicidad hematológica, hepatotoxicidad, efectos adversos gastrointestinales, frecuencia de infecciones y rechazo agudo, más el MMF parece tener un efecto protector en la sobrevida del injerto a largo plazo.

MARCO TEÓRICO

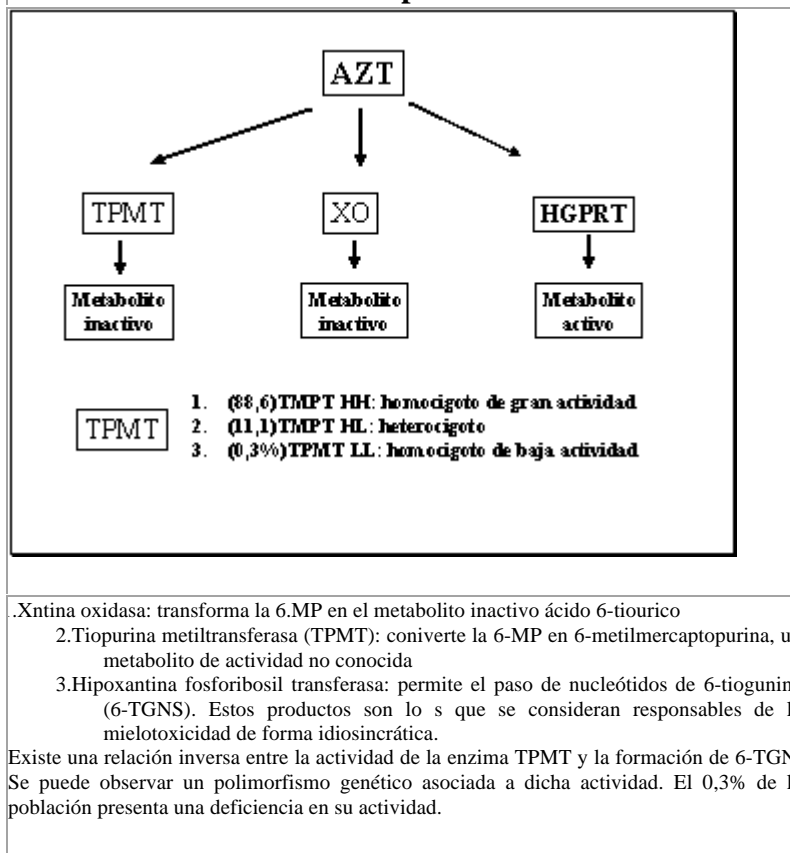
AZATIOPRINA (AZA)

PROPIEDADES QUÍMICAS: (Características Farmacológicas descritas por Goodman & Gilman. 1). La azatioprina es un antimetabolito purínico. Es el profármaco de la 6-mercaptopurina que contiene un grupo imidazol unido a un átomo de azufre en la posición 6 del anillo purínico.



MECANISMO DE ACCIÓN: Después de exposición a varios nucleófilos, como el glutatión, la azatioprina se desdobra en la forma 6-mercaptopurina, que a su vez puede ser transformada en nucleótido de 6-mercaptopurina, todo lo cual culmina en inhibición de la síntesis de purina de novo o anabolismo, hasta dar Tio-IMP que, como un nucleótido fraudulento, interfiere en la vía de “recuperación” de fragmentos de la síntesis de purina. Tio-IMP se transforma más adelante en Tio-GMP y al final en Tio-GTP, todo lo cual culmina en daño de DNA, al intercalar Tio-GMP en el esqueleto de DNA.

Vías metabólicas de la azatioprina



BIOTRANSFORMACIÓN Y FARMACOCINÉTICA: La azatioprina (Imuran) se surte en preparados ingeribles e intravenosos (éstos últimos no disponibles en México). Por la vía oral se absorbe adecuadamente y alcanza sus niveles máximos en plasma en término de una o dos horas. El fármaco y sus metabolitos se excretan por orina.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS: Como ocurre con la 6-Mercaptopurina sola, la administración conjunta de alopurinol y azatioprina puede intensificar la toxicidad de ésta debido a que el alopurinol inhibe la xantina oxidasa, una enzima de suma importancia en el catabolismo de varias purinas, incluida la 6-Mercaptopurina. Por tal razón, la administración conjunta de ambos ocasiona una mayor exposición de las células a la 6-Mercaptopurina, con lo cual se intensifica la toxicidad. En términos generales es mejor no utilizar uno y otro producto juntos. Cuando haya necesidad de darlos juntos se recomienda disminuir en 65-75% la dosis de azatioprina respecto de la dosis usual de este producto solo.

APLICACIONES TERAPEÚTICAS: En los últimos 40 años ha sido uno de los principales agentes utilizados para evitar el rechazo de órganos trasplantados. Se le sigue empleando

hoy en día en combinación con ciclosporina, prednisona o ambas. La administración profiláctica de azatioprina suele iniciarse con dosis diarias de 3-10 mg/kg uno a dos días antes del trasplante de riñón o en el mismo día de la operación. La dosis habitual de sostén es de 1.5- 3 mg/kg/día. Además de impedir el rechazo del órgano trasplantado.

TOXICIDAD: Como ocurre con otros citotóxicos, la azatioprina afecta rápidamente células en proliferación que incluyen médula ósea, lo que da lugar a leucopenia, trombocitopenia. También se han señalado casos de hepatotoxicidad: Ictericia colestásica, Fibrosis portal, Necrosis Hepatocelular, además de muchos de los problemas generales de la inmunosupresión, como un mayor peligro de infecciones. Aún más, hay datos de mutagenicidad y posible carcinogenicidad (1). En la Tabla 1 se describen los efectos secundarios al uso de la Azatioprina y en la Tabla 2 las guías terapéuticas en el uso de Azatioprina (2).

TABLA 1. EFECTOS SECUNDARIOS DE AZATIOPRINA

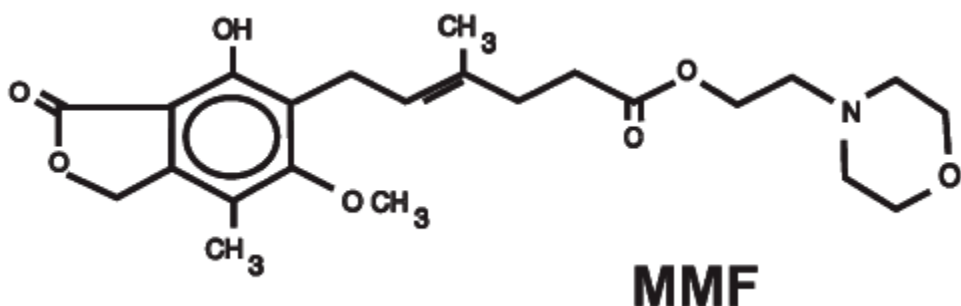
EFECTOS SECUNDARIOS DE AZATIOPRINA	
Hematológicos	Mielosupresión manifestada como leucopenia, trombocitopenia o pancitopenia. La toxicidad inicial es de inicio rápido y puede ser prevenida por la medición preterapéutica de la actividad de la TPMT. La toxicidad tardía es de inicio lento y puede requerir años para su instauración.
Gastrointestinal	El desarrollo de náusea y vómitos es el efecto secundario más frecuente. Un 8% (T: 96) de pacientes con Trasplante Renal tratados con azatioprina y prednisona mostraron hepatotoxicidad
Infecciones oportunistas	Tiene una mayor tendencia a desarrollar infecciones incluso en ausencia de leucopenia. Tienen con mayor frecuencia HSV, VZV y infecciones por papilomavirus
Potencial oncogénico	La AZT se ha asociado con un aumento en la incidencia de neoplasias en los pacientes trasplantados, incluyendo linfomas, sarcoma de Kaposi, carcinoma renal, de cerviz, vulvar y carcinomas cutáneos. Sin embargo el estudio comparativo con la CSA sugiere que la mayor incidencia de neoplasias es comparable y se debería más a la inmunosupresión que a la medicación utilizada.
Reacciones de hipersensibilidad	Esta es una reacción rara que se inicia entre 3 horas y 42 días tras tomar la medicación (media de 14 días). Las manifestaciones incluyen hipotensión, shock, erupción cutánea maculopapular, urticaria y/o vasculítica, fiebre, hepatotoxicidad aguda, pancreatitis, rabdomiolisis e insuficiencia renal aguda.

TABLA 2. GUÍAS TERAPÉUTICAS EN EL USO DE AZATIOPRINA

Guías terapéuticas en el uso de la Azatioprina			
	Prueba a monitorizar	Frecuencia	Guías para modificar la dosis
AZA	1. Hemograma completo 2. Urea, creatinina 3. Pruebas de función hepática	1. Semanalmente durante 4 semanas 2. Luego cada 15 días un mes 3. Luego mensualmente	Reducción de la dosis si existe una leucopenia menor de 5000 O plaquetopenia menor de 100000 Suspender la medicación si la leucopenia es menor de 3000

MOFETIL MICOFENOLATO (MMF)

PROPIEDADES QUÍMICAS: (Características farmacológicas descritas por Goodman & Gilman. 1). El mofetil micofenolato es el éster 2-morfolinoetilo del ácido micofenólico.



MECANISMO DE ACCIÓN: El ácido micofenólico (MPA), metabolito activo del mofetil micofenolato, es un inhibidor potente de la deshidrogenasa de monofosfato de inosina, enzima de importancia decisiva para la síntesis de novo de purina. El efecto funcionalmente selectivo de MPA en el sistema inmunitario se explica porque los linfocitos T y B dependen de la vía de novo y no de la vía de recuperación de fragmentos que utiliza este mecanismo por acción de la fosforribosiltransferasa de hipoxantina-guanina, para la biosíntesis de purina. Los linfocitos que no poseen vía de recuperación de fragmentos o que la tienen de bajo grado, son más afectados por este fármaco que otros elementos de la médula roja y células del parénquima que dependen más de la vía de recuperación de fragmentos para la biosíntesis de purina.

El mofetil micofenolato suprime la proliferación de linfocitos y la formación de anticuerpos de las células B. También puede inhibir el reclutamiento de linfocitos en sitios de inflamación, al agotar los nucleótidos de guanina de estas células e inhibir la glucosilación de sus glucoproteínas que intervienen en la adherencia a células endoteliales. En la Tabla 3 se muestra la inhibición de la proliferación linfocitaria por ácido micofenólico (3).

TABLA 3. INHIBICIÓN DE PROLIFERACIÓN LINFOCITARIA POR ÁC. MICOFENÓLICO

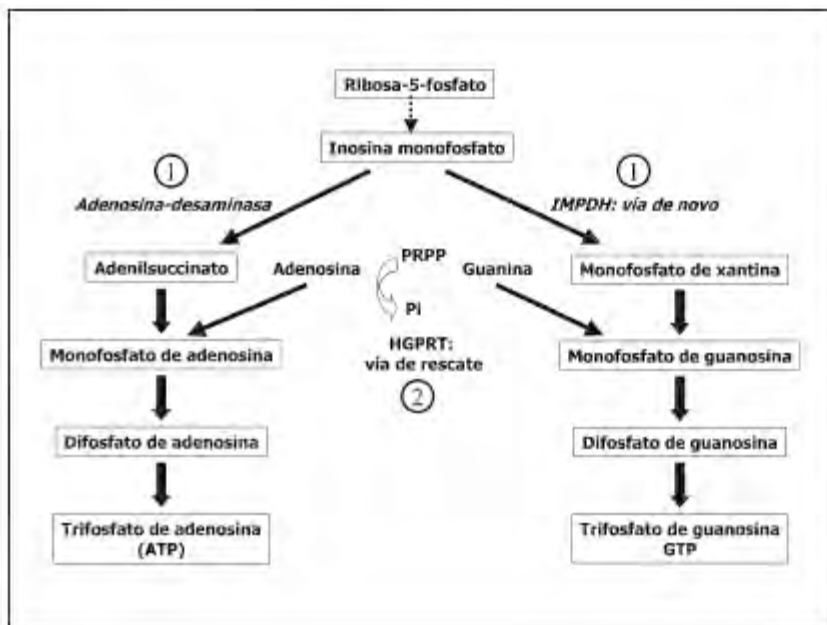


Fig. 1.—Inhibición de la proliferación linfocitaria inducida por ácido micofenólico. 1) Vía de novo: a través de precursores básicos en un proceso que depende de manera esencial de la IMPDH o de la adenosina desaminasa. 2) Vía de rescate: reciclado de bases purínicas generadas previamente. IMPDH=inosina monofosfato deshidrogenasa; PRPP=fosfo-ribosil-pirofosfato; HGPRT= hipoxantina-guanina-fosfo-ribosiltransferasa.

BIOTRANSFORMACIÓN Y FARMACOCINÉTICA: El mofetil micofenolato se absorbe rápidamente por vía oral, y es hidrolizado hasta dar el ácido micofenólico libre que es el metabolito activo MPA. Éste es metabolizado más bien por la glucuroniltransferasa; el metabolito glucurónido fenólico de MPA no es farmacológicamente activo. Se excretan cantidades insignificantes (<1%) en forma de MPA; en promedio, 90% del compuesto administrado se elimina en orina en la forma de glucurónido del ácido micofenólico.

Por la vía oral, la biodisponibilidad de una dosis de mofetil micofenolato es de 94%, con un volumen de distribución detectable de 4 L/Kg de peso. En concentraciones clínicamente importantes, 95% de MPA se liga a la albúmina plasmática. El metabolito glucurónido fenólico de MPA se acumula en pacientes con deterioro renal o función tardía del injerto, y puede disminuir la unión de MPA a albúmina plasmática en una forma aparentemente competitiva, con lo que aumenta la velocidad de eliminación de MPA. Las concentraciones

plasmáticas de ácido micofenólico que se observan poco después de trasplante renal (antes de 40 días) son 50% de las que se observan en voluntarios sanos o pacientes estables que han recibido injerto renal. Los datos de farmacocinética en niños que han recibido riñones en transplante son demasiados escasos como para hacer comparaciones significativas con los de adultos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: Se han hecho estudios de interacciones del mofetil micofenolato con otros fármacos. La administración simultánea del producto con aciclovir o con ganciclovir por lo común no señala interacción farmacocinética alguna entre tales agentes; sin embargo, dado que en casos de función renal deficiente aumentan las concentraciones de glucurónido de MPA, así como las concentraciones de aciclovir y ganciclovir, es posible que estos agentes compitan por la secreción tubular. La colestiramina aminora en grado considerable la concentración de MPA plasmático que se alcanza después de la administración de una sola dosis de mofetil micofenolato. La administración concomitante de mofetil micofenolato y antiácidos que contienen hidróxidos de magnesio y de aluminio, hacen que disminuya la absorción del fármaco mencionado, lo cual sugiere que ambos medicamentos no deben administrarse simultáneamente.

APLICACIONES TERAPEÚTICAS: El mofetil micofenolato (Cellcept) fue aprobado por the Food and Drug Administration en Estados Unidos para usarse por la vía oral después de trasplante renal.

La dosis inicial del mofetil micofenolato debe administrarse en término de 72 hr. de colocado el injerto. Se recomienda dar una dosis de 1 gr dos veces al día (en adultos) (1). La dosis pediátrica recomendada es de 500-750 mg/m²/dosis, dosis máxima 2 gr al día (4).

En los ensayos clínicos que utilizan dosis de 2-3 gr/día no se ha demostrado que con este fármaco la incidencia de supresión medular sea menor que con azatioprina (5). Un análisis en conjunto de tres ensayos clínicos ha mostrado que el MMF (comparado con placebo o azatioprina) disminuye a la mitad la incidencia de rechazo agudo en el primer año después del trasplante, del 40 al 20% (6). El registro y los datos de ensayo también sugieren una mejor evolución del injerto a largo plazo (7,8). El MMF es, en la actualidad, el fármaco antiproliferativo de elección en muchos centros. No se controlan las concentraciones sanguíneas, aunque existen datos de variabilidad de su farmacocinética de un paciente a otro (9). En pacientes de raza negra pueden ser necesarias dosis mayores de MMF que en pacientes de otra raza para prevenir de forma eficaz el rechazo agudo (10).

Los principales efectos adversos son náuseas, vómitos y diarrea, que suelen responder a la reducción de la dosis. La infección invasiva por citomegalovirus (CMV) puede ser más frecuente, mientras que la neumocistosis lo es menos. El MMF no es nefrotóxico. La combinación de MMF y tacrolimus es muy eficaz para prevenir el rechazo agudo (11,12), aunque se asocia con un aumento de la incidencia de efectos secundarios gastrointestinales, lo que es probable que refleje las concentraciones plasmáticas de MMF más elevadas que se obtienen cuando este fármaco se prescribe junto con tacrolimus en lugar de ciclosporina (13). En la Tabla 4 se comentan los principales efectos adversos en pacientes con trasplante renal con triple terapia inmunosupresora (14).

TABLA 4. EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON TRIPLE TERAPIA INMUNOSUPRESORA CON TRASPLANTE RENAL

Efectos Adversos de Tratamiento con Triple Terapia Inmunosupresora (Tacrolimus, Prednisona, Micofenolato) en 838 pacientes Trasplantados Renales	
Complicaciones	Control (n;%)
Anemia	72 (26)
Diarrea	33 (11.9)
Leucopenia	23 (8.3)
Infección seria por CMV	18 (6.5)
OTRAS INFECCIONES	
Bacterianas	29 (12.8)
Virales	16 (7.1)
Fúngicas	3 (1.3)
Otras/Desconocidas	21 (9.3)

COMPARACIONES ENTRE MOFETIL MICOFENOLATO Y AZATIOPRINA

Se hizo una revisión de 20 ensayos clínicos, que incluyeron un total de 6387 pacientes que recibieron tratamiento con MMF o AZA posterior al trasplante renal, para comparar los efectos secundarios de éstos, éstos se resumen en la Tabla 5 (15).

DIARREA: Tres ensayos compararon la incidencia de diarrea con MMF (3 gr/día) y AZA (dosis habitual) encontrando que la diarrea es más frecuente en paciente con micofenolato (27.6% vs 17.7%) durante el primer año posterior al trasplante. Diecisiete ensayos compararon MMF (2 gr/día) y AZA (dosis habituales) encontrando que la diarrea es más frecuente con micofenolato (26.1% vs 14.1%). Al comparar la incidencia de diarrea

con MMF 3 gr/día y MMF 2 gr/día a un año postrasplante no se encontró mayor incidencia de diarrea con dosis altas de MMF.

DOLOR ABDOMINAL: El dolor abdominal con MMF (3 gr/día) fue significativamente mayor que con AZA durante el primer año postrasplante. Dos ensayos compararon la incidencia de dolor abdominal con el uso de MMF (2 gr/día) contra AZA, no encontrando diferencia estadísticamente significativa durante el primer año de trasplante. El dolor abdominal fue mayor en los pacientes que recibieron MMF 3 gr/día contra los que recibieron 2 gr/día.

VÓMITOS: La incidencia de vómitos fue significativamente mayor con el uso de MMF (3 gr/día) que con AZA durante el primer año postrasplante. La incidencia de vómitos con MMF (2 gr/día) fue mayor que con AZA durante el primer año postrasplante. No hubo diferencia entre los pacientes que recibieron MMF 3 gr/día contra los que recibieron 2 gr/día.

NAÚSEAS: Dos ensayos reportaron que no hubo diferencia significativa en la incidencia de náuseas con el uso de MMF (3 gr/día) contra AZA durante el primer año de trasplante. No se encontró diferencia significativa entre los pacientes que recibieron MMF (2 gr/día) y AZA.

ESTREÑIMIENTO: Hubo un estudio que reportó la incidencia de estreñimiento, siendo menor en los pacientes que recibieron AZA a diferencia de los que recibieron MMF (2 gr/día).

INFECCIÓN POR CMV: La incidencia de infección por CMV en pacientes que recibieron MMF (3 gr/día) fue mayor que con AZA a 6 meses y un año postrasplante. También fue mayor la incidencia de infección por CMV en pacientes con MMF (2 gr/día) y AZA a 6 meses y un año del trasplante. No hubo diferencia significativa entre los pacientes que recibieron MMF 3 gr/día y 2 gr/día.

LEUCOPENIA: La incidencia de leucopenia a un año del trasplante fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron MMF (3 gr/día) que con AZA. En cambio la incidencia de leucopenia fue menor en los pacientes que recibieron MMF (2 gr /día) que en los que recibieron AZA durante el primer año del trasplante. La incidencia de leucopenia fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron MMF 3 gr/día que en los que recibieron 2 gr/día.

ANEMIA: No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de anemia entre los pacientes que recibieron MMF (3gr/día), MMF (2 gr/día) y AZA durante el primer

año del trasplante. No hubo diferencia significativa entre el uso de MMF 3 gr/día y 2 gr/día.

TROMBOCITOPENIA: La incidencia de trombocitopenia con el uso de MMF (3gr/día) y MMF (2gr/día) fue menor que con el uso de AZA durante el primer año postrasplante. No hubo diferencia significativa entre el uso de MMF 3 gr/día y 2 gr/día.

TABLA 5. EFECTOS SECUNDARIOS REPORTADOS CON USO DE AZATIOPRINA Y MOFETIL MICOFENOLATO.

EFECTOS SECUNDARIOS REPORTADOS CON USO DE AZA Y MMF			
N=6387			
EFECTOS ADVERSOS	AZATIOPRINA (%) n, %	MICOFENOLATO 3 GR (%)	MICOFENOLATO 2 GR (%)
DIARREA	17.7 %	27.6%	26.1%
DOLOR ADOMINAL	16.8%	26.1%	19%
VÓMITO	5.6%	9.9%	6.7%
NAUSEAS	5.3%	6.9%	5.3%
CONSTIPACIÓN	2.1%	2.6%	2.4%
INFECCIÓN CMV	2.4%	2.8%	2.6%
LEUCOPENIA	11.7%	20%	15.6%
ANEMIA	18.8%	20%	19%
TROMBOCITOPENIA	14.5%	11.9%	9.8%

ONCOGENICIDAD: La incidencia de malignización con MMF (3 gr/día) fue menor que con AZA en un seguimiento a 3 años postrasplante. La presencia de malignización en pacientes que recibieron MMF (2 gr/día) y AZA no mostró diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de pacientes. En la Tabla 6 se muestra la incidencia de tumores en relación con el uso de Azatioprina (16).

TABLA 6. INCIDENCIA DE TUMORES EN RELACIÓN AL USO DE AZATIOPRINA

Cáncer Cutáneo	40%
Linfoma	12%
Cáncer Cervical	6%
Sarcoma de Kaposi	3%
Cáncer Vulvar	3%

Las neoplasias que aparecen en los pacientes trasplantados son generalmente de novo y están condicionadas por múltiples factores intrínsecos de los propios receptores (inmunidad celular disminuida, tratamiento inmunosupresor, etc.) Pueden existir también, aunque con menor frecuencia, cánceres pre-existentes en los receptores que recidivan después del trasplante y por último, tumores que son transmitidos accidentalmente en el injerto. Estos dos últimos se caracterizan por su precocidad de aparición, ya que generalmente se diagnostican en el primer año y tienen un alto grado de malignidad. Las neoplasias de novo aparecen fundamentalmente a partir del tercer año y se incrementan a partir del décimo. El cáncer después del trasplante renal es una complicación que afecta afortunadamente a un número muy limitado de pacientes (2-8%). Las neoplasias de novo son en más de la mitad de los casos, tumores de piel y labios (40%), carcinomas in situ de vulva y periné y carcinoma de cérvix, caracterizándose por su bajo grado de malignidad y responden satisfactoriamente al tratamiento. Los cánceres de pulmón, mama o de aparato digestivo tienen una incidencia igual o inferior a la población general. Se hizo seguimiento de pacientes trasplantados por 25 años, de 1970 a 1995 en la Asociación de Trasplante de Madrid, un total de 1528 pacientes, se detectaron 46 neoplasias en 42 pacientes, lo que representa una incidencia del 3% de la población trasplantada (17). Es importante señalar que la mayor incidencia de neoplasias en estos pacientes, no está únicamente relacionada con el uso de AZA y MMF, si no con todos los medicamentos inmunosupresores utilizados en la prevención del rechazo. En la Tabla 7 se muestran los diferentes tipos de cáncer y localización en pacientes trasplantados (17).

TABLA 7. DIFERENTES TIPOS DE CÁNCER Y SU LOCALIZACIÓN EN PACIENTES TRASPLANTADOS

DIFERENTES TIPOS DE CÁNCER Y SU LOCALIZACIÓN EN PACIENTES TRASPLANTADOS (n= 1528)			
TIPO DE CÁNCER	PACIENTES	%	LOCALIZACIÓN
Basocelular	8	19	Cara 6; Labios 2
Espinocelular	10	24	Cara 7, Labios 3
Linfoma	6	14.2	SNC 3, Lengua 1, Bazo 1, disem 1
Carcinoma in situ	3	7.1	Pulmón 1, Mama 1, Útero 1
Epidermoide	2	4.7	Laringe 1, Pulmón 1
Sarcoma de Kaposi	4	9.5	Cara 1, MIIF 3
Seminoma	2	4.7	Testículo 2
Carcinoma Ductal	1	2.3	Mama 1
Adenocarcinoma	6	14.2	Pulmón 1, Próstata 1, Estómago 1, Colon 1, Recto 1, Riñón nativo 1, Hígado 1
Hepatocarcinoma	2	4.7	Hígado 2
Hipernefroma	2	4.7	Riñón 2
Leucemia	1	2.3	Hematológico 1
Melanoma	1	2.3	Cara 1

COMPARACIÓN ENTRE AZATIOPRINA Y MICOFENOLATO EN LA SOBREVIVENCIA DEL INJERTO

RECHAZO AGUDO: Se hizo una revisión en la Universidad de Cincinnati de 33 pacientes que recibieron MMF entre 1995 y 1996 y 43 pacientes que recibieron AZA de 1990 a 1996 posterior a trasplante renal encontrando que la incidencia de rechazo agudo fue un 30% menor en pacientes que recibieron MMF que en los que se les administró AZA (18).

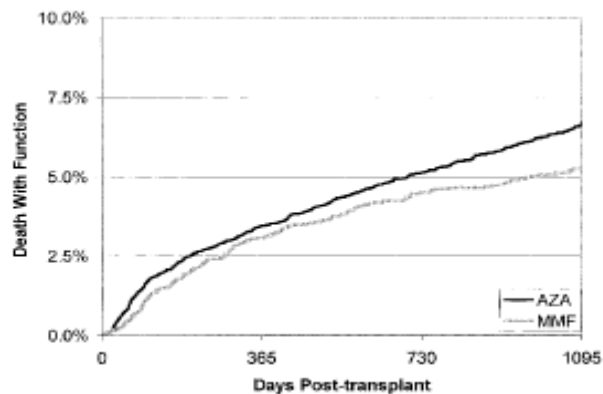
Siete pacientes que recibieron MMF posterior a trasplante (21%) experimentaron 8 episodios de rechazo agudo comparados con 21 pacientes (49%) que presentaron 26 episodios de rechazo agudo en el grupo que recibió AZA durante el primer año de seguimiento postrasplante.

Entre enero de 1995 y diciembre de 1996 en Estados Unidos se revisaron 4493 trasplantes de donador cadavérico, que recibieron inmunosupresión con AZA y MMF encontrando que la tasa de mortalidad fue mayor en pacientes que recibieron AZA (10.4%) comparados con los pacientes que recibieron MMF (9.2%). El uso de MMF se asoció con una reducción del 21% de riesgo relativo de muerte a 3 años postrasplante a comparación de los pacientes que recibieron AZA (19).

Se realizó una revisión sistemática de estudios controlados aleatorizados sobre la eficacia de MMF y AZA en 2004 asociando el uso de altas dosis de MMF (3 gr/día) con mayor incidencia de efectos secundarios adversos, disminuyendo la supervivencia a 3 años postrasplante (20).

RECHAZO CRÓNICO: Se hizo una revisión de 12,251 pacientes que recibieron trasplante renal cadavérico, que recibieron inmunosupresión con AZA o MMF, pero no ambos. Encontrando una disminución de 21% de rechazo crónico y muerte a 3 años en pacientes que recibieron MMF, como se muestra en la Gráfica 1 (19).

GRÁFICA 1. MENOR ASOCIACIÓN DE PÉRDIDA DEL INJERTO CON MMF EN COMPARACIÓN DE AZT.



JUSTIFICACIÓN

En la actualidad la utilización de triples terapias inmunosupresoras ha mejorado importantemente la sobrevida de los injertos, más nos enfrentamos a los efectos secundarios de éstos. Por lo que evaluar los efectos secundarios asociados a estos medicamentos (Azatioprina y Micofenolato) nos ayudaría a vigilarlos más estrechamente y en su caso prevenirlos.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

1. Describir la frecuencia de efectos secundarios asociados a la administración de AZA y MMF durante el primer año postrasplante renal

HIPÓTESIS

El uso de Azatioprina se asocia a mayor frecuencia de leucopenia, mientras que el uso de Micofenolato se asocia a mayor frecuencia de diarrea.

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y longitudinal.

POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes pediátricos con Trasplante Renal en los que se administró Azatioprina o Micofenolato Mofetil.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría, que recibieron Trasplante Renal del año 2000 al 2010.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes pediátricos con Trasplante Renal en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2000 al 2010.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluirán los pacientes cuyo expediente esté incompleto y no permita la recolección de datos necesarios para el estudio.

VARIABLES

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLES		
VARIABLES	TIPO	MEDIDA
Edad	Numérica continua	Años
Sexo	Categórica	Masculino/Femenino
Leucopenia	Categórica	Sí/No
Anemia	Categórica	Sí/No
Trombocitopenia	Categórica	Sí/No
Elevación Transaminasas	Categórica	Sí/No
Diarrea	Categórica	Sí/No
Nauseas	Categórica	Sí/No
Vómitos	Categórica	Sí/No
Dolor abdominal	Categórica	Sí/No
Estreñimiento	Categórica	Sí/No
Infecciones	Categórica	1. No 2. No Graves 3.Graves
Rechazo Agudo	Categórica	Sí/No
Rechazo Crónico	Categórica	Sí/No
Otras	Categórica	Nominal

DEFINICIONES OPERACIONALES

EDAD: Variable demográfica, cuantitativa, la cual se especificará en años.

SEXO: Variable cualitativa, nominal, que se mediará como femenino y masculino.

LEUCOPENIA: Cuenta leucocitaria menor de 5000, se reportará como **Sí**, si los leucocitos son menores de 5000 o **No**, si se mantienen por arriba de ésta cifra.

ANEMIA: Disminución en la concentración de Hemoglobina por debajo de 12 gr/dl, se reportará como **Sí** o **No**.

TROMBOCITOPENIA: Cuenta de plaquetas menor de 150,000, se reportará como **Sí**, si las plaquetas son menores de 150,000 o **No**, si se mantienen por arriba de ésta cifra.

AUMENTO DE TRANSAMINASAS: Alaninoaminotransferasa (ALT o TGP) mayor que el doble del valor máximo normal y Aspartatoaminotransferasa (AST o TGO) mayor que el doble del valor normal.

INFECCIONES: Serán clasificadas como **Infecciones no Graves:** Infecciones que no requirieron hospitalización. **Infecciones Graves:** todas aquellas infecciones que hayan requerido hospitalización.

DIARREA: Emisión de heces de consistencia disminuida, asociado a un aumento de la frecuencia y volumen de las heces. Se clasificarán a los pacientes en si **Sí** o **No** presentaron diarrea.

VÓMITOS: Expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago. Se clasificarán a los pacientes en si **Sí** o **No** presentaron vómitos.

NAUSEAS: Sensación de vómito. Se clasificarán a los pacientes en si **Sí** o **No** presentaron nauseas.

DOLOR ABDOMINAL: Se clasificará a los pacientes en **Sí** o **No** reportaron la presencia de este síntoma.

ESTREÑIMIENTO: Defecación infrecuente y con esfuerzo generalmente de heces escasas y duras. Se clasificará a los pacientes en **Sí** o **No** presentaron estreñimiento.

RECHAZO AGUDO: Deterioro agudo de la función renal, diagnosticado en el servicio de Nefrología como Rechazo Agudo.

RECHAZO CRÓNICO: Deterioro crónico de la función renal diagnosticado en el servicio de Nefrología como Rechazo Crónico o Nefropatía Crónica del Injerto.

OTRAS: Cualquier otro efecto secundario relacionado con la administración de los medicamentos.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se estudiarán todos los pacientes pediátricos que hayan recibido trasplante renal, del año 2000 al 2010. De acuerdo a los registros del Servicio de Nefrología se pedirán al archivo clínico los expedientes de estos niños, y se revisarán los medicamentos utilizados así como los efectos secundarios que hayan presentado durante un año.

CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA

Es un estudio Descriptivo, no requiere de tamaño de muestra, se tomarán todos los pacientes que hayan recibido Trasplante Renal del año 2000 al 2010.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se efectuará Estadística Descriptiva de las variables estudiadas anotando el promedio y la desviación estándar de las variables numéricas y las frecuencias y porcentajes de las variables categóricas.

Si el tamaño de muestra lo permite se efectuarán comparaciones con pruebas para proporciones de los efectos secundarios asociados a la administración de uno u otro medicamento (AZA, MMF).

LIMITANTES DEL ESTUDIO

Al ser un estudio retrospectivo pudiera ser que los eventos adversos no estén referidos adecuadamente en el expediente; y que el estudio únicamente pretende describir estos efectos secundarios en el Instituto Nacional de Pediatría y por lo tanto el tamaño de la muestra no va a ser muy grande para poder hacer conclusiones acerca de la seguridad de ambos medicamentos (AZA, MMF).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dado que se trata de un estudio retrospectivo, la única consideración ética es que se guardará la confidencialidad de los datos encontrados en el expediente y se usarán únicamente con fines de investigación.

FINANCIAMIENTO

Todos los gastos administrativos generados serán cubiertos por la tesista.

RESULTADOS

Del 2000 al 2010 se trasplantaron un total de 143 pacientes, se revisaron 123 expedientes, excluyéndose 17 debido a que estaban en proceso de microfilmado, un paciente porque su expediente estaba incompleto, y dos pacientes porque no recibieron tratamiento ni con AZA, ni MMF uno por fibrosis medular y el otro porque presentó rechazo hiperagudo.

Los pacientes recibieron tratamiento postrasplante con AZA a 1.5-3 mg/kg/día o MMF a 500-750 mg/m²/dosis, aunado con Ciclosporina dosificada según niveles séricos y Metilprednisolona, posteriormente ésta última se cambia por Prednisona a 2 mg/kg/día con disminución semanal hasta 0.8 mg/kg/día y posteriormente en forma más lenta hasta una dosis aproximada de 0.12 mg/kg.

De los 123 pacientes, 100 (81.3%) fueron de donador vivo y 23 (18.6%) de donador cadavérico. De los de donador cadavérico 7 (30.4%) recibieron Micofenolato y 16 (69.5%) Azatioprina situación importante en la incidencia de rechazo.

Las complicaciones encontradas se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. COMPLICACIONES CON EL USO DE AZATIOPRINA Y MICOFENOLATO

COMPLICACIONES	AZATIOPRINA			MICOFENOLATO			P
	n	No.	%	n	No.	%	
Leucopenia 1	106	33	31.1	17	9	52.9	0.078
Leucopenia 2	106	12	11.3	17	2	11.8	0.610
Trombocitopenia	106	30	28.3	17	10	58.8	0.013
Trombocitopenia2	106	8	7.5	17	3	17.5	0.178
Anemia	106	4	3.8	17	2	11.8	0.156
AST	106	17	16	17	3	17.6	0.867
ALT	106	21	19.8	17	4	23.5	0.723
Gastrointestinales	106	7	6.6	17	3	17.6	0.142

Leucopenia la cual fue considerada como cuenta leucocitaria menor de 5000, fue encontrada en 31.3% de los pacientes que recibieron AZA y 52.9% en los pacientes que recibieron MMF (P= 0.078). Las cuentas leucocitarias variaron de 5000 a 3500, solo dos pacientes tuvieron leucopenia severa <500 leucocitos.

Anemia que se consideró por debajo de 12 gr/dl, se encontró en 4 pacientes que recibieron AZA y 2 con MMF (P=0.156), todos los casos de anemia se relacionaron con función retardada del injerto o rechazo agudo.

Trombocitopenia la cual fue considerada como plaquetas <150,000. Se encontró en 28.3% de los pacientes que recibieron AZA y en 58.8% de los pacientes con MMF (P=0.013). En su gran mayoría fueron trombocitopenias leves (entre 150,000 y 120,000), en los casos de trombocitopenia moderada estuvieron relacionadas con sepsis.

Elevación de transaminasas la cual se definió como niveles de AST y ALT por arriba del doble de lo normal. Se encontró elevación de AST en el 16% de los pacientes que recibieron AZA y en 17.6% de los que recibieron MMF (P=0.867). La ALT se elevó en 19.8% de los pacientes con AZA y en 23.5% de los pacientes con MMF (P=0.723). En el caso de los pacientes que incrementaron transaminasas secundario al uso de AZA, éstas disminuyeron posterior a disminución de la dosis de AZA, los demás casos de elevación de AST y ALT estuvieron relacionados a Infección de CMV y Sepsis.

Los Síntomas Gastrointestinales encontrados fueron dolor abdominal, diarrea y vómito, en 6.6% de los pacientes que recibieron AZA y en 17.6% con MMF (P=0.142). Solo en un paciente que recibió MMF éstos síntomas fueron francamente relacionados con el tratamiento y desaparecieron posterior al cambio por AZA.

En cuanto a la frecuencia de infecciones no hay diferencia significativa entre ambos medicamentos, los episodios de infecciones graves por paciente que recibió Azatioprina fue de 1.4, mientras con Micofenolato de 1.25, en cuanto a los episodio de infecciones no graves fue de 0.29 por paciente con Azatioprina y 0.4 con Micofenolato, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. INCIDENCIA DE INFECCIONES CON EL USO DE AZATIOPRINA Y MICOFENOLATO

INFECCIONES	AZATIOPRINA			MICOFENOLATO		
	n	No.	Episodio/pac	n	No.	Episodio/pac
No	108	26	0	15	3	0
No graves	108	32	0.29	15	6	0.4
Graves	108	154	1.4	15	19	1.25

La frecuencia de Rechazo agudo con el uso de Azatioprina fue de 0.37 episodios por paciente, mientras con Micofenolato fue de 0.26. En cuanto a Rechazo crónico en los pacientes que utilizaron Azatioprina fue de 0.07% y de 0% con Micofenolato. La Tabla 3 nos muestra el número de episodios por paciente con AZA y MMF.

Tabla 3. INCIDENCIA DE RECHAZO AGUDO Y CRÓNICO CON EL USO DE AZATIOPRINA Y MICOFENOLATO

RECHAZO	AZATIOPRINA			MICOFENOLATO		
	n	No.	Episodio/ pac	n	No.	Episodio/pac
No	108	60	0	15	11	0
Agudo	108	40	0.37	15	4	0.26
Crónico	108	8	0.07	15	0	0

Ninguno de los pacientes trasplantados durante el periodo estudiado presentó algún tipo de tumor.

Solo un paciente falleció durante el primer mes postrasplante por leucopenia severa y sepsis.

DISCUSIÓN

El trasplante renal es el tratamiento definitivo para la insuficiencia renal crónica terminal. El trasplante exitoso mejora el rendimiento cognitivo, físico, social y psicológico, resultando en la mejoría de la calidad de vida comparado con los pacientes en diálisis. En este estudio retrospectivo se evaluaron los efectos secundarios de dos terapias inmunosupresoras, AZA y MMF durante el primer año postrasplante renal. No encontramos diferencia estadísticamente significativa con respecto a los efectos secundarios, salvo en la disminución de la incidencia de rechazo crónico con MMF.

Con respecto a los eventos adversos hematológicos, no hubo diferencia significativa en la incidencia de leucopenia entre el grupo de pacientes con AZA y MMF. En cuanto a la anemia fue discretamente mayor en los pacientes que utilizaron MMF, más es importante recordar que ésta se presentó siempre en el contexto de disfunción del injerto. Y la trombocitopenia fue mayor con el uso de MMF, más fueron trombocitopenias leves.

Los efectos secundarios gastrointestinales que se observaron en nuestros pacientes fueron escasos, solamente en un paciente que presentó diarrea y dolor abdominal se pudo demostrar como causa al MMF, revirtiéndose los síntomas al sustituir MMF por AZA.

La frecuencia de infecciones fue similar en los dos grupos de pacientes, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa.

Dado el tamaño de la muestra no hubo diferencia entre las crisis de rechazo agudo con AZA y MMF, pero existe tendencia a menor frecuencia de rechazo agudo con MMF. Se observa una “protección” importante en la frecuencia del rechazo crónico en los pacientes en quien se administró MMF.

CONCLUSIONES

Las complicaciones observadas fueron semejantes con ambos esquemas de tratamiento. El uso de MMF se asoció únicamente en un paciente con efectos adversos gastrointestinales (diarrea y dolor abdominal) y éstos fueron reversibles al retirar MMF los otros pacientes presentaron estos síntomas como eventos transitorios. En cuanto a los efectos adversos hematológicos (leucopenia y trombocitopenia) no hubo diferencias significativas al comparar MMF con AZA. Sin embargo los riesgos que representan estos pequeños incrementos en ciertos efectos adversos pueden ser compensados por la mejora en la inmunosupresión alcanzado con la administración a largo plazo del MMF, no se observó diferencia en la incidencia de rechazo agudo entre los grupos con AZA y MMF, sin embargo, el MMF parece tener un efecto protector en la sobrevida del injerto a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman & Gilman . Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Novena Edición. Vol. II, pág. 1371-1386
2. Lear JT. English JSC, Jons P. Smith AG. Retrospective review of the use of azathioprine. JAAD 35 (4):642-4, 1996
3. A.I. Sánchez Fructuoso. Revisión de un nuevo Inmunosupresor: Micofenolato sódico con cubierta entérica (Myfortic). Nefrología 25, 3: 233-242. 2005
4. Carol Taketomo, Jane Hodding, Donna Kraus. Manual de Prescripción Pediátrica, 11a Edición. Pág. 765-767.
5. Fulton B, Markham A: Mycophenolate mofetil: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. Drugs 51: 278-298, 1996
6. Halloran P, Mathew T, Tom Lanovich S, et al: Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: A pooled efficacy analysis of three randomized double blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. Transplantation 63: 39-49, 1997
7. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: Three years results from the placebo-controlled trial. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Transplantation 68: 396, 1999
8. Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al: Mycophenolate mofetil reduce later renal allograft loss independent of acute rejection. Transplantation 69: 2405-2409, 2000
9. Cartaneo D, Gaspari F, Ferrari S, et al: Pharmacokinetics help optimizing mycophenolate mofetil dosing in kidney transplant patients. Clin Transplant 15: 402-409, 2001
10. Neylan JF: Immunosuppressive therapy in high-risk transplant patients: Dose - dependent efficacy of mycophenolate mofetil in African-American renal allograft recipients, U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Transplantation 64: 1277-1282, 1997
11. Ahsan N, Johnson C, Gonwa T, et al: Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate after cadaveric kidney transplantation: Results of two years. Transplantation 72: 245-250, 2001
12. Miller J, Mendez R, Pirsch JD, Jensik SC: Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplant recipients. FK506/MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group. Transplantation 69: 875-880, 2000

13. Hubner GI, Eismann R, Sziegoleit W: Drug interaction between mycophenolate mofetil and tacrolimus detectable within therapeutic mycophenolate acid monitoring in renal transplant recipients. *Ther Drug Monit* 21: 536-539, 1999
14. Yves Vanrentkrghem. *American Journal of Transplantation*, 5:87-95, 2005
15. K. Wang, H. Zhang, Y. Li: Safety of Mycophenolate Mofetil versus Azathioprine in Renal Transplantation: A Systematic Review. *Transplantation Proceedings*, 36: 2068-2070, 2004
16. Younger IR. Incidencia de Tumores con Azatioprina. *Azathioprine. JAAD*, 1991; 25: 281-286)
17. F. Anaya, G. Escribana, C. Hernández, M. Sánchez-Viera. Incidencia y Tratamiento de Neoplasias Después del Trasplante Renal. *Nefrología*, Vol. XV, Suplemento 3, 1995
18. U.M. Khosla, J.E. Martin, G.M. Baker, T.J. Schroeder: One-Year, Single-Center Cost Analysis of Mycophenolate Mofetil Versus Azathioprine Following Cadaveric Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 31: 274-275, 1999
19. Mark A. Schnitzler, Karen E. Craig, Karen E. Hardinger, Jeffrey A. Lowell. Mycophenolate mofetil is associated with less death with function than azathioprine in cadaveric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 18: 1197-1200, 2003
20. K. Wang, H. Zhang, Y. Li, Q. Wei. Efficacy of Mycophenolate Mofetil vs Azathioprine After Renal Transplantation. A Systematic Review. *Transplantation Proceedings*, 36: 2071-2072, 2004

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES ACTIVIDADES	OCTUBRE 2010	NOVIEMBRE 2010	DICIEMBRE 2010	ENERO 2011	FEBRERO 2011	MARZO 2011
REVISIÓN LITERARIA	XX	XX				
SOMETIMIENTO A DEPTO. ENSEÑANZA, COMITÉ ÉTICA E INVESTIGACIÓN			XX			
REVISIÓN DE EXPEDIENTES				XX		
REVISIÓN DE RESULTADOS Y ANÁLISIS					XX	
REDACCIÓN DE TESIS					XX	
REDACCIÓN DEL ESCRITO PARA PUBLICACIÓN						XX

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. DATOS GENERALES

Registro:

Edad:

Sexo:

Donador:

Fecha de Trasplante:

	FECHA SÍ	NO	FECHA SÍ	NO	FECHA SI	NO
TIPO DE TERAPIA						
Micofenolato						
Azatioprina						
Tuvo cambio de terapia??						
LEUCOPENIA						
Cuenta leucocitaria						
ANEMIA						
Nivel de Hemoglobina						
TROMBOCITOPENIA						
Cuenta de plaquetas						
ELEVACIÓN DE TRANSAMINASAS						
AST						
ALT						
INFECCIONES						
Resfriado						
Faringitis						
GEPI						
Neumonía						
Sepsis						
Infec. CMV						
Fiebre sin foco						
IVU						
Requirió hospitalización?						
Falleció por Infección?						
Diarrea						
Estreñimiento						
Vómitos						
Naúsea						
Dolor Abdominal						
Rechazo Agudo						
Rechazo Crónico						

