



11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

75

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
PETROLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

"EFICACIA DE LOS NUEVOS ESQUEMAS DE
INMUNOSUPRESORES, EN EL TRASPLANTE RENAL
PEDIATRICO, EN EL SERVICIO MEDICO DE PETROLEOS
MEXICANOS, 1984 - 2003".

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN
P E D I A T R I A
P R E S E N T A :
DRA. DENISE DEL CARMEN DAVILA PALOMEQUE

TUTOR DE TESIS: DRA. ESTEFAN JANETTE,
DRA. ANA ELENA LIMON ROJAS
DR. ROBERTO VAZQUEZ DAVILA
ASESOR DE TESIS: DRA. LAURA MORENO.

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

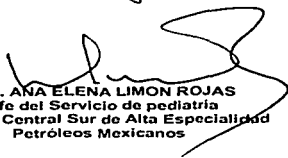
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


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.


DR. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA
Director
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos


DRA. JUDITH LOPEZ ZEPEDA
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos


DRA. ANA ELENA LIMON ROJAS
Jefe del Servicio de pediatría
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos


DRA. JANETTE ESTEFAN GARFIAS
Tutor de tesis
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos


DRA. LAURA MORENO ALTAMIRANO
DRA. ANA ELENA LIMON ROJAS
Asesor de tesis
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS:

Parece que fue ayer cuando ingresamos a la especialidad, todo daba la apariencia de ser tan lejano , y ahora al abrir los ojos nos damos cuenta que hemos llegado a la meta, no es la única, faltan muchas más por alcanzar sin embargo cumplimos con este sueño, no fue fácil , a veces algunos vientos fuertes no sólo movían mi casa sino parecían derrumbarla sin embargo siempre logramos contenerlos, todo ese esfuerzo no fue individual siempre estuvimos rodeados de gente cuya única finalidad era ayudarnos para ser médicos pediatras, no solo con una excelencia académica sino también con calidad humana, ellos fueron no solo nuestros maestros, fueron nuestros amigos en los peores momentos, algunas veces lloramos en su hombro y nos desahogamos y siempre nos extendieron su mano para levantarnos en los momentos más difíciles, a todos ellos muchas gracias por su comprensión y paciencia, por sus risas y regaños y sobre todo gracias por compartir con nosotros sus conocimientos y experiencias.

Este trabajo fue una muestra de la colaboración y ayuda de todas esas personas, el cual finalmente marca un punto en este camino, siendo el mismo temporal ya que el camino nunca se acaba.

Gracias también a aquellas personas las cuales inspiraron mi camino y siempre me animaron a seguir a pesar de todo lo adverso que hubiese parecido, siendo ellas tan importantes que siempre las llevo en mi corazón, que son parte no solo de mi familia sino son mis mejores amigos, como son mi madre, padre y hermanos, y por supuesto a Dios que siempre ilumino mi camino.

No digo adiós sino hasta luego ya que esto no acaba sino empieza.....

Gracias a todas estas personas que también hicieron posible la finalizacion de esta meta:

- | | |
|--|---|
| - Dra. Janette Estefan | - Dra. Sofia Peña Blancas |
| - Dra. Ana Elena Limón Rojas. | - Dr. Antelmo Martínez |
| - Dra. Laura Moreno A. | - Dr. Sergio Hernández Rodríguez |
| - Dr. Guillermo Wakida Kusunoki | - Dr. Eduardo Sicilia |
| - Dr. Roberto Vázquez D. | - Y a todos mis compañeros residentes. |
| - Dr. Octavio Oriuela | - Muy especialmente a los niños, a quién |
| - Dr. José Alfredo Méndez y Dr. Rodolfo Risco. | debo mi trabajo y dedicación. |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

INTRODUCCION.....	6
EL TRASPLANTE DE ORGANOS Y SU HISTORIA.....	8
LA HISTORIA DEL TRASPLANTE RENAL.....	10
INMUNOSUPRESION.....	11
FARMACOS INMUNOSUPRESORES	
- ESTEROIDES.....	12
- AZATIOPRINA.....	13
- MICOFENOLATO MOFETIL.....	14
- CICLOSPORINA.....	14
- TACROLIMUS.....	18
- RAPAMICINA.....	20
- ANTICUERPOS POLICLONALES.....	21
- ANTICUERPOS MONOCLONALES.....	22
TABLA DESCRIPTIVA DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS INMUNOSUPRESORES.....	26
PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESION.....	26
RECHAZO.....	29
TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO.....	35
COMPLICACIONES INFECCIOSAS	
- INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS.....	35
- INFECCION POR EPSTEIN BARR.....	36
- INFECCION POR VARICELA ZOSTER.....	36
- INFECCION VIRAL.....	37
- INFECCION POR PNEUMOCISTIS CARINII.....	37

FUTURO Y NUEVAS PERSPECTIVAS.....	38
RESULTADO DEL TRASPLANTE RENAL.....	38
DISEÑO DE ESTUDIO.....	40
RESULTADOS	44
DISCUSION.....	55
CONCLUSIONES.....	56
BIBLIOGRAFIA.....	58

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN:

El trasplante renal es el tratamiento de elección de la insuficiencia renal crónica. Es España el país del mundo con mayor índice de donación, aproximadamente 33 donantes por millón de donantes.

El mejor conocimiento de los mecanismos de preservación, especialmente mediante el uso de máquinas de perfusión, permite rescatar órganos límite por tiempos de isquemia prolongados, evaluar la viabilidad de los mismos y modular farmacológicamente el proceso de preservación y el desarrollo de las nuevas drogas inmunosupresoras: Tacrolimus, Mofetil-Micofenolato, Rapamicina o anticuerpos frente a la cadena alfa del receptor de interleukina-2 (basiliximab, daclizumab) han disminuido a un 10 a 15% la incidencia de rechazo agudo en el post-trasplante inmediato, aunque su eficacia en la supervivencia del injerto a largo plazo es controvertida.¹

Desde la introducción de la ciclosporina hace 2 décadas, los trasplantes de órganos sólidos en la edad pediátrica han dejado de ser una quimera para pasar a ser un tratamiento con resultados bien contrastados. El hecho de que el uso de los trasplantes se haya generalizado y actualmente sea el tratamiento de elección para pacientes con patologías irreversibles terminales de ciertos órganos esenciales para la vida, ha incrementado sus indicaciones y empleo. También está indicado para mejorar la calidad de vida, allí donde los beneficios obtenidos con los trasplantes sobrepasan ampliamente los riesgos de la intervención y los efectos de las drogas inmunosupresoras.²

El manejo clínico inicial de estos niños es complejo, y aún existen múltiples problemas pendientes de una solución más óptima. No obstante, la mayoría de los receptores de estos injertos, tienen una evolución satisfactoria, que les permite, con ciertos matices, una vida prácticamente normal. Su seguimiento clínico empieza a ser una rutina habitual en la práctica médica, no es infrecuente que sea realizado por los pediatras de atención primaria, en colaboración con los especialistas del centro donde se realizó el trasplante.³

Existen diferentes protocolos de inmunosupresión dependiendo del tipo de trasplante. No obstante, todos los regímenes utilizan como principal droga inmunosupresora tacrolimus o ciclosporina, inicialmente asociado a esteroides, y en ocasiones a una droga de tercera línea como es la azatriopina o el mofetil micofenolato. Los niños requieren dosis de tacrolimus o ciclosporina muy superiores a las de adultos debido a que tienen metabolismo acelerado. En algunos tipos de

trasplantes, se realiza inducción inmunosupresora con anticuerpos monoclonales (OKT3) o policlonales (ATGAM). Recientemente se han introducido otros fármacos como la rapamicina y bloqueantes del receptor de la Interleuquina 2. ⁴

La incidencia de rechazo es mayor en los primeros meses postrasplante donde se requieren niveles más altos de inmunosupresión y después disminuye con el transcurrir del tiempo.

La necesidad de administrar fármacos inmunosupresores de por vida, con sus graves efectos adversos que incluso llegan a comprometer la vida del paciente, ha obligado a la búsqueda de nuevos inmunosupresores con menores efectos deletéreos. Estos inmunosupresores deben ser de alta especificidad y afinidad, y con un campo de acción más selectivo que los actuales y además que puedan inducir tolerancia a antígenos específicos del donante en el huésped. ⁵

La combinación de los distintos Inmunosupresores provee una mayor supervivencia del injerto. En un estudio aleatorizado llevado a cabo en la Clínica Mayo sobre el uso de tacrolimus + micofenolato de mofetil o aztioprina vs ciclosporina+ micofenolato, de mofetil después del trasplante cadavérico de riñón, concluyeron que los mejores resultados se observaron con el uso de tacrolimus + micofenolato de mofetil (MMF), con beneficios en la supervivencia del injerto y disminuyendo el rechazo. ⁶

En otro estudio se demostró que el micofenolato de mofetil (MMF) disminuye el número de rechazos agudos y el riesgo relativo de desarrollar rechazo crónico. ⁷

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EL TRASPLANTE DE ORGANOS Y SU HISTORIA

El trasplante de órganos existe en el imaginario del hombre mucho antes de que la ciencia médica pueda hacerlo realidad.

Desde la antigüedad el hombre imaginaba la posibilidad de reemplazar un órgano enfermo por otro sano y salvar así la vida de quien padecía una enfermedad terminal. En los relatos bíblicos que aluden a la creación del hombre encontramos algunos ejemplos como la costilla de Adán extraída para dar origen a una nueva vida. En otras culturas como la egipcia, la grecolatina, la hindú y la azteca, hay manifestaciones artísticas de cuerpos a los que se les han cambiado partes por las de otros seres (animales o humanos).



En el imaginario cristiano la idea del trasplante está presente en el milagro de San Cosme y San Damián, donde se reemplaza la pierna de un paciente con cáncer por la pierna de una persona fallecida. Con el transcurrir de los años la ciencia médica comienza a recorrer el camino que haría posible años más tarde, concretar esta fantasía humana.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Hace casi cien años, cuando Alexis Carrel describe las suturas vasculares, se abre la posibilidad técnica y quirúrgica de realizar un trasplante de órganos. Sin embargo, allí comienza un largo y difícil proceso. Prácticamente de inmediato se detecta un problema que será motivo de investigación durante décadas, que es el rechazo del organismo hacia el órgano injertado. Ya que el cuerpo del receptor reconocía ese órgano como un cuerpo extraño y por lo tanto generaba anticuerpos para rechazarlo. Esta limitación, desde principio de este siglo plantea el rechazo inmunológico.

Recién a mediados de siglo, el saber y la tecnología médica, estarán en condiciones de poder controlar el proceso inmunológico del rechazo y derribar esta segunda gran barrera para la

realización del trasplante. Los médicos comenzaron a investigar mediante el desarrollo de estudios muy complejos y costosos, el grado de identidad entre el donante y el receptor: la "histocompatibilidad".

Esto condujo al desarrollo de drogas que permitan evitar el rechazo del órgano o el tejido implantado. La aparición de estas drogas en 1976, abre una nueva etapa que significa el fin de la era de los trasplantes experimentales y el comienzo de una nueva era de trasplantes exitosos, que posibilitan salvar la vida a miles de personas en el mundo entero.

Es a partir de la década del 80 cuando se produce la gran explosión del trasplante en el mundo, incrementándose notablemente la cantidad de trasplantes que cada año se realizaban en Europa, en América del Norte, y también en América Latina. En la década del 90 las curvas de crecimiento de procuración mundial se aplanan en casi todos los países, esto se debe fundamentalmente al crecimiento en la indicación de trasplantes por sus buenos resultados. Aparece entonces la necesidad de incrementar el insumo básico de los trasplantes, los órganos.

La escasez de órganos es motivo de preocupación hoy en todo el mundo. Es así que, a nivel mundial donde este tema médico pretende desarrollarse, se impulsaron distintas acciones de información y concientización acerca de la donación de órganos, para generar en la población una actitud positiva respecto del tema.

Primeros Trasplantes en el Mundo:	
1954:	1er. Trasplante Renal exitoso entre dos hermanos gemelos en EEUU
1963:	1er. Trasplante de Hígado exitoso en EEUU
1967:	1er. Trasplante de Corazón en Sudáfrica

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La historia del trasplante renal

En 1954, un equipo médico en la ciudad de Boston, EUA, realizó el primer trasplante renal exitoso a partir de un gemelo idéntico hacia el otro. A partir de esta fecha, ha habido una evolución constante en el manejo del paciente con trasplante renal. La introducción de nuevos medicamentos logró que la sobrevida del riñón trasplantado (injerto) aumentara con el paso de los años. Este fue el caso de la ciclosporina A, un medicamento inmunosupresor que se comenzó a utilizar a inicios de la década de los 80's.

Hoy en día, el trasplante de riñón es un tratamiento exitoso para el paciente con insuficiencia renal, logrando que la gran mayoría, alrededor del 95%, de los injertos se encuentren funcionando adecuadamente al año de ser trasplantados.

Siendo España el país del mundo con un mayor índice de donación, próximo a 33 donantes pmp.

Desde la introducción de la ciclosporina hace 2 décadas, los trasplantes de órganos sólidos en la edad pediátrica han dejado de ser una quimera para pasar a ser un tratamiento con resultados bien contrastados. El hecho de que el uso de los trasplantes se haya generalizado y actualmente sea el tratamiento de elección para pacientes con patologías irreversibles terminales de ciertos órganos esenciales para la vida, ha incrementado sus indicaciones y empleo. También está indicado para mejorar la calidad de vida, allí donde los beneficios obtenidos con los trasplantes sobrepasen ampliamente los riesgos de la intervención y los efectos de las drogas inmunosupresoras.

El manejo clínico inicial de estos niños es complejo, y aún existen múltiples problemas pendientes de una solución más óptima. No obstante, la mayoría de los receptores de estos injertos, tienen una evolución satisfactoria, y van a poder realizar, con ciertos matices, una vida prácticamente normal. Su seguimiento clínico empieza a ser una rutina habitual en la práctica médica, no siendo infrecuente que sea realizado por los pediatras de atención primaria, en colaboración con los especialistas del centro donde se realizó el trasplante.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INMUNOSUPRESIÓN

Se han descrito receptores de injertos hepáticos a los que se les ha retirado la inmunosupresión por diferentes motivos y no han desarrollado rechazo. Aunque es posible alcanzar un estado de tolerancia o de "no inmunosupresión", la regla es que estos pacientes van a necesitar de por vida fármacos inmunosupresores para evitar el rechazo. Existen diferentes protocolos de inmunosupresión dependiendo del tipo de trasplante. No obstante, todos los regímenes utilizan como principal droga inmunosupresora tacrolimus o ciclosporina, inicialmente asociado a esteroides, y en ocasiones a una droga de tercera línea como es la azatioprina o el mofetil micofenolato. Los niños requieren dosis de tacrolimus o ciclosporina muy superiores a las de adultos por tener un metabolismo acelerado. En algunos tipos de trasplantes, se realiza inducción inmunosupresora con anticuerpos monoclonales (OKT3) o policlonales (ATGAM). Recientemente se han introducido otros fármacos como la rapamicina y bloqueantes del receptor de la interleuquina 2.

Se deben alcanzar unos niveles terapéuticos adecuados de tacrolimus o ciclosporina en sangre para evitar el rechazo. Los niveles deben monitorizarse periódicamente para: 1) evitar niveles muy elevados que desencadenan estados de sobre-inmunosupresión que favorecen el desarrollo de infecciones oportunistas y aumentan los efectos adversos de los fármacos; 2) evitar niveles bajos que favorecen el desarrollo de la respuesta inmune. La incidencia de rechazo es mayor en los primeros meses postrasplante donde se requieren niveles más altos de inmunosupresión y después disminuye con el transcurrir del tiempo. Si el paciente evoluciona favorablemente y sin signos de rechazo, la dosis de los fármacos puede llegar a disminuirse incluso hasta niveles no detectables en sangre. Tanto la ciclosporina como el tacrolimus tienen múltiples interacciones con otros fármacos de uso frecuente, que incrementan o disminuyen sus niveles por interferencia en el lugar donde se metabolizan, en el citocromo P450 hepático. Los incrementan la eritromicina, fluconazol, itraconazol, ketonazolol, verapamil, diltiazem, y cimetidina. Los disminuyen fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y rifampicina, entre otros.

La necesidad de administrar fármacos inmunosupresores de por vida, con sus graves efectos adversos (tabla IV) que pueden comprometer la vida del paciente, ha obligado a la búsqueda de nuevos inmunosupresores con menores efectos delictéreos. Estos inmunosupresores deben ser de alta especificidad y afinidad, y con un campo de acción más selectivo que los actuales y además que puedan inducir tolerancia a antígenos específicos del donante en el huésped. Actualmente se está

investigando con anticuerpos monoclonales humanizados contra determinadas citoquinas. El objetivo ideal es encontrar la llave del mecanismo inmunológico que conlleva a ese estado de tolerancia, en el cual el huésped reconocería como suyo al injerto donante sin la necesidad de inmunosupresión.

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

El objetivo fundamental del tratamiento inmunosupresor actualmente utilizado es prevenir el rechazo del injerto tratando de evitar, al mismo tiempo, la morbilidad infecciosa y neoplásica relacionada con la sobreinmunosupresión.

ESTEROIDES

El mecanismo de acción de los esteroides se basa fundamentalmente en la inhibición de la síntesis de IL-1, bloqueando además, la síntesis de múltiples moléculas proinflamatorias. La prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona son los corticosteroides más utilizados. Se usan fundamentalmente en la fase de inducción junto a la CyA o FK506 como inmunosupresión primaria y como tratamiento del rechazo agudo. Las dosis son variables de un centro a otro, pero se evitan las dosis elevadas.

Los efectos secundarios de los esteroides son bien conocidos. Hoy día, con los nuevos fármacos la retirada precoz de los esteroides puede ser posible; así se evitan los efectos secundarios, especialmente en niños y receptores de edad avanzada.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Metabólicos

- Diabetes
- Hiperlipemia
- Obesidad

Gastrointestinales

- Enfermedad ulcerosa péptica
- Pancreatitis aguda
- Perforación del colon

Cardiovasculares

- Hipertensión arterial

Musculosqueléticos

- Necrosis aséptica de la cabeza femoral

• Miopatía

• Osteoporosis

Oftalmológicos

- Cataratas
- Glaucoma

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dermatológicos

- Acné

Infecciones. Trastornos psiquiátricos

- Psicosis

- Labilidad emocional

Retraso del crecimiento en niños

Cambios morfológicos: aspecto cushinoide y finalmente defecto en la cicatrización.

AZATIOPRINA

Es un análogo de las purinas que ejerce su acción antiproliferativa impidiendo la síntesis de ácidos nucleicos y, en último término, la proliferación de las células T. Se usa en combinación con la CyA o FK506 en la fase de inducción y también se puede usar como tercer fármaco en los protocolos de doble terapia fundamentalmente en los casos de nefrotoxicidad por CyA o FK506. No es útil para el tratamiento del rechazo agudo.

Los efectos secundarios más importantes son la depresión medular y el riesgo de neoplasias.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Reacción de hipersensibilidad

- Artritis
- Nefritis intersticial aguda
- Alteración hepatobiliar
- Neumonitis

Hematológicos (toxicidad medular)

- Leucopenia
- Anemia
- Trombocitopenia (menos frecuente)
- Eritropoyesis megaloblástica

Gastrointestinales

- Pancreatitis aguda
- Hepáticas**
- Colestasis. Ictericia
 - Enfermedad venoclusiva hepática
 - Hiperplasia nodular regenerativa (?)
 - Hepatitis fibrosante colostática (?)

Aumento de la incidencia de neoplasias

- Linfoproliferativas (fundamentalmente)

Susceptibilidad aumentada a las infecciones

- Citomegalovirus (frecuentemente)

Dérmicas

- Alopecia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

MICOFENOLATO MOFETIL

El micofenolato mofetil (MMF) es un etil 2-morfolinoetilico del ácido micofenólico (MPA). El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo, y reversible de la inosin-monofosfato-deshidrogenasa, que inhibe por lo tanto la síntesis de novo de los nucleótidos de la guanosina, sin incorporación al ADN, impidiendo la proliferación de linfocitos T y B, la expresión de moléculas de adhesión y la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular.

Tras la administración oral o intravenosa, el MMF se absorbe rápida y ampliamente, transformándose en MPA, su metabolito activo. La biodisponibilidad media del MMF administrado por vía oral es del 94%.

Se han observado aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA después de 6 a 12 hrs de la administración, lo cual denota la existencia de recirculación enterohepática.

Se metaboliza principalmente por la glucoronil-transferasa, para formar el glucurónido félico del MPA que carece de actividad farmacológica. La eliminación del fármaco es principalmente por orina.

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas:

Astenia, fiebre, cefalea, infección, dolor abdominal, lumbar o torácico, edema, sepsis, anemia, leucocitosis, trombocitopenia, hematuria, hipertensión, hidronefrosis, albuminuria, hipercolesterolemia, losquisis, edema facial, síndrome gripal, hernia, dolor pélvico, acidosis, elevación de enzimas hepáticas.

Interacciones medicamentosas:

Eleva su concentración al ser usado concomitantemente con aciclovir.

Su absorción se disminuye con antiácidos de hidróxido de aluminio y magnesio.

La dosis establecida es de un gramo dos veces al día para pacientes PO de trasplante renal.

CICLOSPORINA (CyA)

Procede de un endecapéptido cíclico lipofílico extraído del hongo *Tolypocladium inflatum* Gams. Se une a un receptor intracelular (ciclofilina) formando un complejo activo que se une e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina, la cual participa en el control de la transcripción de RNA para la síntesis de citoquinas (fundamentalmente IL-2 y también IFN- γ y alfa-TNF). De esta forma, inhibe la

proliferación de células T, evitando la expansión clonal de las células T helper y T citotóxicas. Los linfocitos T supresores no se ven afectados.

Farmacocinética. La biodisponibilidad de la forma oral es muy variable debido a su escasa solubilidad en agua. Para contrarrestar este efecto, la composición de la solución clásica consiste en microgotas de aceite que contienen la mayor parte del fármaco en disolución. Para su digestión es imprescindible la presencia de bilis.

La nueva formulación de CyA (Sandimmun Neoral) en forma de microemulsión facilita la dispersión de las moléculas lipofílicas en el intestino y mejoran sensiblemente la absorción, que es independiente de la bilis y que no se ve interferida por los alimentos. De esta forma, se consigue una absorción más regular a lo largo del tubo digestivo alto y también más uniforme para cada paciente.

Los niveles sanguíneos más elevados se obtienen a las 3-4 horas después de la ingesta. En la sangre se uno en un 60-70% a los hematíes y el resto a las proteínas plasmáticas. Se distribuye rápidamente por los órganos vascularizados y se acumula en el tejido adiposo.

Metabolismo. Se metaboliza en el hígado a través del sistema enzimático citocromo P-450 III-A. Se forman numerosos metabolitos, algunos de ellos activos y otros, como AM1c9 y AM19, parecen estar relacionados con la nefrotoxicidad del fármaco. Numerosos medicamentos que utilizan la vía del sistema citocromo P-450 interfieren en la metabolización de la CyA, aumentando (rifampicina, barbitúricos y otros) o disminuyendo (diltiazem, entromicina y otros) su metabolización. La excreción se realiza fundamentalmente por la bilis, existiendo circulación enterohepática. Menos del 10% de la CyA se elimina por el riñón, casi toda en forma de metabolitos inactivos.

INTERACCIÓN CON FÁRMACOS

Fármacos que pueden aumentar los niveles de ciclosporina

- Eritromicina
- Ketoconazol
- Anticonceptivos orales
- Corticosteroides
- Alta dosis de metilprednisolona
- Diltiazem
- Nicardipina
- Verapamilo

Fármacos que pueden disminuir los niveles de ciclosporina

- Fenitoína
- Rifampicina

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Isoniacida
- Trimetoprim intravenoso
- Carbamacepina
- Fenobarbital

Fármacos que pueden afectar la función renal

- Aminoglucósidos
- Melfalón
- Anfotericina B
- Trimetoprim-sulfametoxazol
- Trimetoprim solo
- Aciclovir

Indicaciones. Aunque a principios de los ochenta se utilizó en algunos centros como tratamiento del rechazo agudo, se usa exclusivamente como inmunosupresión primaria. Se administra desde el primer día del trasplante, sola o en asociación a otros fármacos inmunosupresores. En los casos de necrosis tubular aguda postrasplante, algunos grupos demoran la administración de CyA ya que se ha demostrado que, en estos casos, la CyA retrasa la regeneración del epitelio tubular y prolonga el periodo de disfunción del injerto.

Las dosis iniciales varían dependiendo del criterio de cada centro, del tipo de trasplante, de las características de los receptores y del protocolo adoptado.

En general se administran entre 8 y 12 mg/kg/día por vía oral, repartidos en dos tomas. La primera dosis puede administrarse 2-4 horas antes del trasplante por vía oral, o bien en el periodo preoperatorio por vía intravenosa cuando la situación clínica del paciente no admite la vía enteral. La dosis intravenosa suele ser una tercera parte de la que correspondería por la vía oral. Si se ha de utilizar durante varios días, se recomienda emplear perfusión continua.

Monitorización. Debido a la variabilidad farmacocinética del fármaco es necesaria la monitorización de los niveles sanguíneos y, por tanto, adecuar la dosis en función de los mismos. La sangre total se considera la matriz bio-lógica de elección y como métodos analíticos los que utilizan el anticuerpo monoclonal específico. Las muestras de sangre deben corresponder a los niveles valle o predosis y la frecuencia de monitorización recomendada es de una determinación cada 48 horas en la fase de inducción. Los niveles de CyA en sangre recomendados varían según el tiempo de evolución del trasplante.

En general, un pauta orientativa es: entre 200 y 300 ng/dl en los primeros 3 meses, de 200-250 ng/dl de los 3 a 6 meses y de 100-200 ng/dl hasta el primer año postrasplante.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Renales

- Nefrotoxicidad
- Hipercaliemia
- Acidosis metabólica

Hepáticos

- Colestasis, Ictericia

Gastrointestinales

- Pancreatitis

- Colelitiasis

Dermatológicos

- Hirsutismo

Neurológicos

- Temblor, parestesias

- Convulsiones

Cardiovasculares

- Hipertensión arterial

Neoplasias

- Linfomas

Metabólicos

- Hiperuricemia

- Hipercolesterolemia

- Hiperglucemia

Hematológicos

- Trombocitopenia

Dentales

- Hiperplasia gingival

La nefrotoxicidad por CyA puede ser dividida en:

1. Retraso en la función inicial del injerto. En los casos de necrosis tubular aguda la CyA retrasa la fase de recuperación de la función renal, prolongandolos días de oliguria. Por esto, algunos grupos no administran CyA en esta situación. La disminución de la dosis de CyA y la administración de antagonistas del calcio han sido eficaces para mejorar el problema. La EFNa (excreción fraccional de sodio) puede ser útil para el diagnóstico de nefrotoxicidad por CyA en ausencia de rechazo agudo.

2. Nefrotoxicidad aguda por CyA. Se trata de episodios de elevación de la creatinina sérica en relación en general con niveles altos de CyA y que se resuelve perfectamente al disminuir la dosis. Son más frecuentes en las primeras semanas postrasplante. Se producen por la vasoconstricción preglomerular que produce la CyA. En ocasiones, el deterioro de la función renal puede ser muy importante, acompañada de HTA.

3. Nefrotoxicidad crónica. Se produce por la administración crónica de CyA.

Clinicamente se manifiesta por deterioro de función renal sin o con escasa proteinuria.

Histológicamente se evidencia hialinosis arteriolar y fibrosis intersticial en bandas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4. Síndrome urémico hemolítico (SHU) por CyA. Se manifiesta por fracaso renal agudo, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. La histología revela un cuadro de microangiopatía trombótica. Es raro y puede aparecer como recidiva en los pacientes diagnosticados de insuficiencia renal crónica por SHU.

5. Hipertensión arterial. La CyA induce HTA en alrededor del 60% de los pacientes. Se controla bien con antagonistas del calcio.

6. Hipercalemia y acidosis metabólica. Se pueden ver en relación en general

con niveles altos de CyA. También se puede ver hipercalemia en los pacientes tratados con CyA y que reciben inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina por HTA o por poliglobulia.

7. Hipomagnesemia. La presencia de hipomagnesemia en pacientes tratados

con CyA se debe a las pérdidas renales de magnesio. En algunos casos la hipomagnesemia se ha involucrado en la patogénesis de las convulsiones asociadas al tratamiento con CyA.

TACROLIMUS (FK506, PROGRAF)

Mecanismo de acción. FK506 es un macrólido derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Al igual que ocurre con la CyA, forma un complejo con una inmunofilina específica (FKBP) capaz de bloquear la actividad fosfatasa de la calcineurina inhibiendo así la transcripción de diferentes genes, como el responsable de la síntesis de IL-2. De esta forma, el tacrolimus inhibe la activación y proliferación de las células T y la síntesis de linfocitos T citotóxicos.

También frena el crecimiento y diferenciación de células B, al interferir la expresión de receptores de IL-4 y la síntesis de IL-5.

A diferencia de la CyA, el tacrolimus no interacciona con el receptor de TGF tipo 2, de acción antiproliferativa e inmunosupresora, lo que le otorgaría una mayor eficacia en la prevención del rechazo crónico. También impide la degradación de los glucocorticoides, al unirse al complejo formado por el receptor hormonal y una FKBP.

Farmacocinética. Se absorbe en el tracto digestivo alto, independientemente del flujo biliar. La concentración máxima se alcanza entre 1,5 y 2 horas.

Los alimentos interfieren con la absorción, por lo cual debe tomarse con el estómago vacío, una hora antes o bien 2-3 horas después de las comidas. Existe una buena correlación entre el área bajo la curva y los niveles valle predosis, por lo que la determinación de los niveles es un buen método para monitorizar el fármaco.

Metabolismo. Se metaboliza en el hígado, a través del sistema enzimático citocromo P-450 IIIA y se elimina por la bilis. De forma similar a lo que ocurre con la CyA, numerosos fármacos interfieren en su metabolización hepática a través de inhibición o inducción enzimática del citocromo P-450.

Monitorización. Se pueden utilizar tres métodos para determinar los niveles sanguíneos de tacrolimus: ELISA, MEIA y HPLC. En la actualidad se utiliza como matriz la sangre total y las técnicas de rutina son tacrolimus I MEIA (Abbott Diagnostics) y PRO-TRAC FK506 ELISA (Insctar Corporation).

Los niveles de tacrolimus recomendados en el periodo de inducción son de 5-15 ng/dl para posteriormente mantenerlos entre 5 y 10 ng/dl. Se ha evidenciado en los estudios multicéntricos que, en general, niveles por encima de 15 ng/dl se asocian con toxicidad y niveles por debajo de 5 ng/dl se asocian con rechazo agudo.

Indicaciones. Se utiliza como inmunosupresión primaria en la prevención del rechazo agudo y también como tratamiento de rescate en el rechazo corticorresistente.

Efectos secundarios. Los efectos adversos del tacrolimus son prácticamente los de la CyA; los más importantes son:

1. Nefrotoxicidad. Es prácticamente similar a la de la CyA y presenta las mismas formas clínicas. El mecanismo es el mismo y parece estar relacionado con la interacción con la calcineurina. La elevación de la creatinina sérica que responde a la disminución de la dosis es la forma clínica más frecuente. Las otras formas clínicas se han descrito igualmente, con la salvedad de que la presencia de HTA es menos frecuente en los tratados con tacrolimus que los que reciben CyA.

2. Intolerancia hidrocarbonada. La presencia de hiperglucemia y de diabetes tratada con insulina es mayor en los enfermos tratados con tacrolimus que en los tratados con CyA. Manteniendo dosis bajas

de tacrolimus posiblemente la incidencia de hiperglucemia y diabetes es similar, como se ha demostrado en los estudios multicéntricos a partir del primer año de seguimiento.

Lógicamente en estos pacientes es deseable la retirada de esteroides.

3. Alteraciones neurológicas. Temblor, cefalea, mareo y cuadros neurológicos graves (convulsiones, encefalopatía, disartria, etc.) son síntomas que se han descrito más en los pacientes tratados con tacrolimus que en los tratados con CyA. El más frecuente es el temblor que responde bien a la disminución de la dosis de tacrolimus.

4. Mayor susceptibilidad a las infecciones y al desarrollo de neoplasias, como

todos los inmunosupresores.

RAPAMICINA (SIROLIMUS)

Es un macrólido obtenido a partir del hongo *Streptomyces hygroscopicus*. La rapamicina actúa en una etapa tardía del ciclo celular. Mientras CyA y FK506 inhiben la transcripción de IL-2 y de otras linfoquinas durante el proceso de activación de las células T, sirolimus inhibe el proceso de transmisión de señales desde la membrana celular al núcleo. Como resultado, inhibe la proliferación de estas células inducida por IL-2, sin afectar la síntesis de IL-2. Al igual que CyA y tacrolimus es un profármaco que para actuar precisa formar parte de un complejo con una inmunoflina. En este caso, como el tacrolimus se une a la proteína transportadora FKBP-12 pero, a diferencia de éste, no inhibe la calcineurina. En este sentido, hoy se considera que aunque se unen a la misma proteína transportadora la asociación de ambas quizá pudiera ser eficaz.

Los ensayos clínicos con rapamicina en fase II y III han demostrado:

1. Asociado a esteroides y ciclosporina como inmunosupresión primaria disminuye significativamente el rechazo agudo en comparación con la doble o triple terapia con CyA, demostrando el efecto sinérgico entre CyA y sirolimus. La incidencia de rechazo agudo varía entre un 10 y un 19% dependiendo de la dosis de sirolimus. En este sentido, la dosis de 2 mg tiene un mejor perfil de eficacia y seguridad que la de 5 mg.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. Las rapamicina como inmunosupresión básica frente a CyA en un protocolo de triple terapia (con azatioprina) se ha mostrado con similar eficacia que la CyA en cuanto a la prevención del rechazo agudo.

3. Los efectos secundarios más importantes son: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y trombocitopenia; en general, en relación con la dosis administrada.

4. La mayor ventaja respecto a la CyA es la ausencia de nefrotoxicidad.

ANTICUERPOS ANTILINFOCITARIOS

Anticuerpos policlonales

Los diferentes anticuerpos policlonales se distinguen entre sí por el tipo de material empleado para la inmunización (células tímicas o linfoblastos) y el animal al que se aplica (caballo, conejo). El suero obtenido de los animales inmunizados se somete a diversos procedimientos de purificación, con el fin de evitar la presencia de anticuerpos cruzados contra otros elementos (plaquetas, eritrocitos) obteniéndose un preparado rico en inmunoglobulinas. Están constituidos por IgG dirigidas contra diversos antígenos de superficie de las células T, con un mecanismo de acción basado en la depleción de linfocitos y en el bloqueo de su función. El principal inconveniente de estos productos es la falta de homogeneidad en la concentración de inmunoglobulinas entre los distintos tipos de preparado y también entre lotes de un mismo tipo de producto. Con el fin de ajustar la dosis a la respuesta individual, es aconsejable monitorizar el recuento de linfocitos y las subpoblaciones linfocitarias.

Los anticuerpos policlonales están indicados en la prevención del rechazo agudo, como terapia de inducción y en el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente. En la inducción se asocia a esteroides, CyA o FK506 y azatioprina o MMF; hoy día se utiliza, fundamentalmente, en los pacientes hiperinmunizados o de alto riesgo inmunológico. Cuando se desea evitar la nefrotoxicidad por CyA o FK506 (especialmente en los pacientes con necrosis tubular aguda) estos fármacos se introducen más tardíamente, lo que se conoce como tratamiento secuencial.

La dosificación depende del producto utilizado. Cuando se emplea globulina de caballo (ATGAM, linfoglobulina) la dosis suele oscilar entre 10-15 mg/kg por día. Con globulina de conejo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

(Thymoglobulina, ATG Fresenius) suele variar entre 1,5 y 5 mg/kg/día. La duración del tratamiento oscila entre 7 y 14 días. El recuento de células T absolutas es un método eficaz para ajustar la dosis. Se recomienda evitar niveles inferiores a 50 células/ml.

Los efectos secundarios pueden deberse a fenómenos de intolerancia o a un efecto inmunosupresor excesivo. Se deben administrar de forma lenta (6-8 horas) a través de un catéter venoso central y diluidos en suero salino o glucosado. Puede aparecer fiebre elevada, escalofríos y fenómenos de anafilaxia, especialmente en las primeras dosis. Debe monitorizarse el recuento de plaquetas y suspender temporalmente el tratamiento si desciende por debajo de $50.000/\text{mm}^3$. Las complicaciones más graves son las infecciones por gérmenes oportunistas (CMV, Aspergillus, Pneumocistis carinii) a corto plazo y las neoplasias a medio y largo plazo.

Anticuerpos monoclonales

Son productos de la hibridación de esplenocitos de ratones inmunizados con un antígeno determinado (p. ej., células T humanas) con otras células, de estirpe mielomatosa, de comportamiento neoplásico, lo que permite desarrollar, de forma ilimitada, una clona de células productoras de un antígeno específico. El mantenimiento y expansión de clonas celulares proporciona una fuente inagotable de anticuerpos monoclonales.

Las principales ventajas de los anticuerpos monoclonales frente a los policlonales son, por una parte, la pureza del producto, puesto que no contienen anticuerpos antiplaqueta o eritrocito y, por otra, su homogeneidad, que evita posibles variaciones entre lotes.

Una pequeña fracción de las inmunoglobulinas es reconocida como extraña para el paciente, lo que conlleva el desarrollo de anticuerpos antimurinos humanos (HAMA). Ello puede reducir la eficacia de tratamientos prolongados o hipotecar ciclos de tratamiento posteriores. Ahora ya se están desarrollando anticuerpos monoclonales con un menor contenido de secuencias proteicas de origen animal (anticuerpos humanizados) que evitarán la producción de HAMA.

1. OKT3. Es un anticuerpo monoclonal que reacciona específicamente con el complejo CD3 de los linfocitos T, bloqueando la función efectora de las células T responsables del rechazo del aloinjerto. Está indicado en la prevención del rechazo agudo y en el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente; es decir, las mismas indicaciones que para los anticuerpos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

polifonales. La dosis habitual es de 5 mg/día durante 7-10 días, por vía intravenosa, infundiéndose en un minuto. Los efectos secundarios más característicos aparecen tras la primera dosis y están:

- Trombocitopenia, granulocitopenia
- Reacción anafiláctica
- Hemólisis
- Eritema
- Fiebre y escalofríos
- Enfermedad del suero
- Glomerulonefritis inducida por antígeno-anticuerpo
- Infecciones por gérmenes oportunistas
- Incidencia aumentada de neoplasias relacionados con la masiva liberación de citoquinas. Suele aparecer fiebre, escalofríos, mialgias, artralgias, cefaleas, vómitos y diarrea. En casos más graves pueden desarrollarse broncospasmo y edema agudo de pulmón, fundamentalmente en los pacientes con sobrecarga de volumen.

La ultrafiltración o el tratamiento diurético previo y los esteroides a dosis altas previenen el cuadro, junto con paracetamol y antihistaminicos. La tolerancia en días posteriores es excelente. El efecto de la primera dosis también puede producir un efecto activador de la coagulación que aumenta el riesgo de trombosis del injerto. También los pacientes que reciben OKT3 tienen un mayor riesgo de presentar infecciones oportunistas y neoplasias.

Sólo un 5% de los pacientes tratados con OKT3 desarrollan HAMA; y los factores de riesgo para desarrollarlos son: edad joven, trasplantes, ciclos de tratamientos repetidos y la no administración concomitante de CyA. La monitorización de los linfocitos CD3 en sangre periférica puede ser de utilidad para controlar la respuesta al tratamiento y para ajustar las dosis a administrar.

2. Dacliximab (Zenapax). Es un anticuerpo monoclonal humanizado de origen murino formado por inmunoglobulinas IgG2a, que inhibe la unión de IL-2 con el receptor de alta afinidad, así como previene el ensamblaje de ambas cadenas. Se ha utilizado como terapia de inducción asociado a esteroides y CyA demostrando que reduce la incidencia de rechazo agudo, con escasos efectos secundarios.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3. SDI CHI 621 (Simulect). Anticuerpo quimérico de origen murino, formado por IgG1k dirigido contra la cadena α del receptor de IL-2. Se ha empleado en la terapia de inducción del trasplante renal, demostrando ser eficaz asociado a esteroides y CyA en la prevención del rechazo agudo. Se tolera bien sin efectos secundarios importantes.

Experiencia en niños. Los efectos adversos que se comunicaron más habitualmente (> 20 %) tras una terapia doble en ambas cohortes (< 35 Kg vs. \geq 35 Kg de peso) fueron infecciones del tracto urinario, hipertricotosis, rinitis, fiebre, hipertensión, infección del tracto respiratorio superior, infección viral, sepsis y estreñimiento.¹⁵

Existen ensayos clínicos donde se ha demostrado la eficacia de Simulect en la profilaxis del rechazo de órganos en trasplante renal *donovo*, en ensayos doble ciego controlados con placebo. Los resultados de los dos ensayos multicéntricos principales de 12 meses de duración, comparativos de Simulect con placebo, demostraron que Simulect, utilizado concomitantemente con ciclosporina para microemulsión y corticosteroides, reduce significativamente la incidencia de episodios de rechazo agudo, tanto a los 6 (31 % v. 45 %, $p < 0,001$) como a los 12 (33 % v. 48 %, $p < 0,001$) meses después del trasplante. No hubo diferencia significativa entre los pacientes tratados con Simulect y placebo en la supervivencia del injerto después de 6 y 12 meses (a los 12 meses 32 pérdidas del injerto en el grupo de Simulect (9%) y 37 pérdidas del injerto en el grupo placebo (10%)). La incidencia de episodios de rechazo agudo fue sustancialmente inferior en los pacientes que recibieron Simulect y un régimen inmunosupresor triple.¹⁵

Los resultados obtenidos de los dos ensayos doble ciego, multicéntricos, comparativos de Simulect con placebo, mostraron que Simulect reduce significativamente la incidencia de episodios de rechazo agudo durante los 6 meses después del trasplante cuando se utilizó concomitantemente con ciclosporina para microemulsión, corticosteroides y azatioprina (21 % vs. 35 %) o micofenolato mofetil (15 % vs. 27 %). Se produjo pérdida del injerto en el 6 % de los pacientes tratados con Simulect y en el 10 % de los tratados con placebo a los 6 meses. El perfil de efectos adversos continuó siendo comparable entre los grupos de tratamiento.

En un ensayo no controlado se utilizó Simulect concomitantemente con ciclosporina para microemulsión y esteroides en receptores pediátricos de trasplante renal *de novo*. Se produjo rechazo agudo en el 14,6 % de los pacientes a los 6 meses post-trasplante y en el 24,3 % a los 12 meses. El

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

perfil global de efectos adversos fue coherente con la experiencia clínica general en la población pediátrica con trasplante renal y con el perfil observado en los ensayos controlados de trasplante en adultos.¹⁶

ANTICUERPOS MONOCLONALES (OKT3). EFECTOS SECUNDARIOS

- Síntomas catarrales tras la administración de la primera o segunda dosis:
 - Fiebre, escalofríos, temblor
 - Dolor de cabeza, artralgias
 - Diarrea, náuseas y vómitos
- Disnea o incluso edema agudo de pulmón en pacientes con sobrecarga de volumen.
- Hipotensión
- Aumento de la susceptibilidad a las infecciones (citomegalovirus, frecuentemente)
- Incidencia aumentada de neoplasias

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA DESCRIPTIVA DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS INMUNOSUPRESORES

ESTÉROIDES	AZATIOPRINA	CICLOSPORINA	TACROLIMUS	MICOFENOLAT O
Retraso del crecimiento en niños	Reacción de hipersensibilidad	Nefrotoxicidad	Nefrotoxicidad.	Astenia, fiebre, cefalea, infección,
Diabetes	Artritis	Hipercalcemia	Hiperglucemia.	dolor abdominal, lumbar o torácico, edema, sepsis, anemia, leucocitosis, trombocitopenia, hematuria, hipertensión, hidronefrosis, albuminuria, hipercolesterolemia, tos.
Hiperlipemia	Nefritis intersticial aguda	Acidosis metabólica	Tembler, cefalea, mareo y cuadros neurológicos graves (convulsiones, encefalopatía, disartria, etc.)	
Obesidad	Alteración hepatobiliar	Hepáticos	Mayor susceptibilidad a las infecciones y al desarrollo de neoplasias	
Enfermedad ulcerosa péptica	Neumonitis	Colestasis		
Pancreatitis aguda	Hematológicos (toxicidad modular)	Ictencia		
Perforación del colon	Leucopenia	Pancreatitis		
Hipertensión arterial	Anemia	Cardiovasculares		
Musculosqueléticos	Trombocitopenia (menos frecuente)	Hipertensión arterial		
Necrosis aséptica de la cabeza femoral	Entropoyesis megaloblástica	Neoplasias		
Miopatía	Gastrointestinales	Linfomas		
Osteoporosis	Pancreatitis aguda	Metabólicos		
Oftalmológicos	Hepáticas	Hiperuricemia		
Cataratas	Colestasis Ictericia	Hipercolesterolemia		
Glaucoma	Enfermedad venoclusiva hepática	Hiperglucemia		
Acné	Hiperplasia nodular regenerativa (?)	Trombocitopenia		
Infecciones.	Hepatitis fibrosante colostática (?)	Hiperplasia gingival		
Trastornos psiquiátricos	Aumento de la incidencia de neoplasias			
Psicosis	Linfoproliferativos			
Labilidad emocional	Susceptibilidad aumentada a las infecciones,			
Cambios morfológicos: aspecto cushingoides	citomegalovirus			
Defecto en la cicatrización	Alopecia			

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PROTOCOLOS DE INMUNOSUPRESIÓN

Los dividiremos en dos partes: protocolos clásicos que incluyen la CyA como inmunosupresor básico y protocolos con los nuevos inmunosupresores (FK506 y MMF).

PROTOCOLOS CLÁSICOS DE INMUNOSUPRESIÓN PRIMARIA

Se basan en el empleo de la CyA como inmunosupresor fundamental.

Protocolos de inmunosupresión en la fase de inducción Monoterapia con CyA.

Pretende evitar los esteroides desde el principio, de tal forma que sólo los reciben los que presentan un rechazo agudo. La incidencia de rechazo agudo precoz es muy alta (70%), aunque no parece influenciar negativamente en los resultados de supervivencia del injerto. Está indicada fundamentalmente en los receptores de edad avanzada con buena función renal inicial.

CyA y esteroides. La asociación de CyA (generalmente 10 mg/kg/día) y dosis bajas de esteroides disminuye la incidencia de rechazo agudo respecto a la monoterapia hasta un 40% en el primer año.

CyA, esteroides y azatioprina. Su objetivo es minimizar la nefrotoxicidad por CyA. En la práctica, la dosis de CyA (8 mg/kg/día) no difiere demasiado de la que se emplea con otros regímenes, puesto que a los pocos días se ajusta la dosis en función de los niveles en sangre. Ha sido el régimen inmunosupresor más extendido en Europa. La incidencia de rechazo ha sido algo menor que la doble terapia, sin diferencia en la supervivencia del injerto y del paciente a largo plazo. También como contrapartida presentan más infecciones y neoplasias.

Cuádruple terapia simultánea: CyA, esteroides, azatioprina y anticuerpos poli o monoclonales. Se ha utilizado en los pacientes de alto riesgo inmunológico (hiperinmunizados y segundos trasplantes con pérdida precoz del primero) y en receptores de trasplantes combinados de páncreas y riñón.

Cuádruple terapia secuencial: esteroides, azatioprina y anticuerpos mono o policlonales con introducción posterior de la CyA, cuando la función renal está mejorando. Este tratamiento está diseñado para evitar el efecto tóxico renal de la CyA durante los primeros días, cuando el riñón es

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

más sensible a la lesión de isquemia/reperfusión. En la actualidad, está especialmente indicada en los pacientes con NTA o cuando se utilizan riñones extraídos de

donantes con asistolia.

Protocolos de inmunosupresión en la fase de mantenimiento

El fin fundamental de la terapia de mantenimiento es la prevención del rechazo crónico tratando de evitar los efectos secundarios a largo plazo de los diversos inmunosupresores. Para conseguir este objetivo existen diversas estrategias:

1. Dosis bajas de CyA, esteroides y azatioprina.
2. Supresión de los esteroides manteniendo CyA con o sin azatioprina.
3. Supresión de CyA manteniendo esteroides y azatioprina.

Los resultados del estudio multicéntrico europeo (Collaborative Transplant Study) demuestran que los regímenes de mantenimiento sin corticoides (CyA en monoterapia o CyA y azatioprina) son los que ofrecen mejores resultados de supervivencia del injerto a largo plazo. Los pacientes con buena tolerancia del injerto después de retirar los corticoides pueden mejorar el control de la HTA y de la dislipemia. El gran riesgo de la retirada de esteroides es el rechazo agudo. Para evitarlo, se recomienda la suspensión en los pacientes

de bajo riesgo inmunológico, que la retirada sea lenta y gradual, pero manteniendo unos niveles de CyA en la parte alta del rango terapéutico. La introducción de nuevos fármacos inmunosupresores (MMF, FK506) abre nuevas posibilidades para el diseño de estrategias a largo plazo. En este sentido, con ambos fármacos probablemente se puedan retirar los esteroides precozmente y la prevención del rechazo crónico sea más eficaz. También en los pacientes con rechazo crónico establecido, el uso de MMF puede ser útil como señalábamos previamente.

Tacrolimus. Se emplea como inmunosupresión primaria y también como tratamiento del rechazo agudo refractario. Es una alternativa a la CyA como fármaco inmunosupresor clásico. Se administra asociado a esteroides con o sin azatioprina. Con estos protocolos la incidencia de rechazo agudo es

significativamente menor que con CyA, aunque la supervivencia del injerto y del paciente, a corto plazo, es similar.

La asociación reciente de tacrolimus, esteroides y MMF (1 o 2 g/día) disminuye más la tasa de rechazo agudo, siendo factible la retirada precoz de esteroides sin efectos secundarios importantes.

También la cuádruple terapia con tacrolimus y MMF parece ser muy útil en pacientes de alto riesgo inmunológico y en trasplantes de páncreas y riñón.

Micofenolato mofetil. Asociado a esteroides y CyA, con o sin anticuerpos, disminuye claramente y de forma significativa la incidencia de rechazo agudo.

La dosis recomendada es de 2 g/día. En la actualidad, es el protocolo más generalizado en nuestro país. Como decíamos anteriormente, la asociación con FK506 muestra los mismos buenos resultados.

RECHAZO

Cuando el sistema inmunitario del receptor reconoce al injerto como extraño se produce el fenómeno del rechazo agudo, mediado por linfocitos T, que son las células blanco contra las que actúan los principales inmunosupresores. El tratamiento del rechazo agudo se realiza incrementando los niveles de las principales drogas inmunosupresoras y con bolos de esteroides. Si es un rechazo esteroideo-resistente se utiliza OKT3. El mecanismo etiopatogénico del rechazo crónico no ha sido bien dilucidado, y se piensa que podría ser debido además de a la inmunidad celular, a la inmunidad humoral. El rechazo crónico es de mal pronóstico y se trata con un aumento de la inmunosupresión y con la conversión a tacrolimus, si el paciente estaba previamente con ciclosporina. Parece existir una menor incidencia de rechazo crónico con tacrolimus que con ciclosporina.

En el trasplante renal, los síntomas de rechazo son fiebre, malestar, dolor e inflamación del injerto, edema de miembros y oliguria. Desde el punto de vista analítico, produce aumento de la urea y creatinina en sangre. Su diagnóstico se realiza con biopsia renal percutánea.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PRINCIPALES CORRELACIONES CLINICO PATOLOGICAS EN LA BIOPSIA DEL TRASPLANTE RENAL. ORIENTACION DIAGNOSTICA

En el curso de la evolución del injerto renal existen tres principales situaciones clínicas, con indicación biopsica:

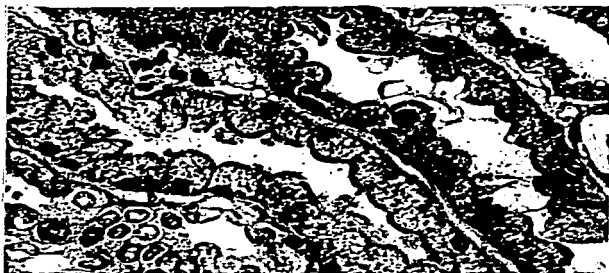
1°. Injerto Inicialmente no funcionante (IINF), denominado a todo aquel injerto que necesita diálisis al menos durante los primeros 10 días tras el trasplante.

La disfunción aguda de la función renal, y su relación con el pronóstico del injerto a largo plazo, es motivo actual de controversia. La alteración funcional inicial siempre plantea un diagnóstico diferencial entre crisis de rechazo agudo y NTA.

En este primer período, también puede existir criterios histológicos compatibles con *nefrotoxicidad aguda por CyA*. La microvacuolización isométrica de las células del epitelio proximal tubular, la presencia de megamitocondrias y la dilatación de capilares peritubulares, no son "per se" específicas de nefrotoxicidad pero en nuestra experiencia son altamente sugerentes de este diagnóstico.



Túbulos con signos de necrosis tubular. Importante descamación.



Tubulo proximal con microvacuolización isométrica.



Imagen ultraestructural de un túbulo proximal con intensa vacuolización compatible con toxicidad por CyA.

Durante este período inicial también puede darse crisis de RATI o de RV. En el 16% de nuestros casos, existía un predominio de infiltración inflamatoria intersticial, compatible de rechazo agudo y/o lesión bordeline según los criterios de Banff.

2° Injerto con disfunción tardía: En el otro extremo cronológico, es decir, injertos con deterioro tardía de la función, el sustrato histopatológico puede ser heterogeneo y poco específico.

Existen diferentes causas que suelen cursar con proteinuria, síndrome nefrótico, e incremento paulatino de la creatinina sérica. El principal diagnóstico es el de RC. Sin embargo, existen otras patologías a tener en cuenta como es la *glomerulopatía del trasplante (GT)*, *glomerulonefritis "de novo"* y *"recurrentes"*, y *nefrototoxicidad crónica de CyA*.

La asociación de fibrosis intersticial, vasculopatía crónica y componente inflamatorio linfocitario nos ayudará a confirmar el diagnóstico de RC.

Este diagnóstico es el más frecuente en nuestra casuística de pacientes con deterioro lento de la función renal.

La *glomerulopatía del trasplante*, se define como un cuadro con características histológicas ultraestructurales e inmunológicas diferentes a cualquier otra glomerulopatía. La incidencia de GT en nuestra casuística es de un 4% con respecto a la totalidad de diagnósticos en biopsias de trasplante. La incidencia es variable según las estadísticas ya que es difícil precisar su incidencia real al no existir criterios uniformes para su diagnóstico.

El criterio histológico más importante es el engrosamiento de la membrana basal glomerular con presencia de dobles contornos, ensanchamiento subendotelial, característica muy frecuente en el estudio ultraestructural. En el estudio de inmunofluorescencia son muy frecuentes los depósitos exclusivamente de IgM.



Glomerulopatía del Trasplante. Ensanchamiento mesangial y presencia de dobles contornos en paredes capilares.



Glomerulopatía del trasplante. Estudio ultraestructural con importante engrosamiento de Membrana basal y glomerular.

Enfermedades glomerulares recurrentes. Casi la totalidad de enfermedades glomerulares son susceptibles de recidiva en el injerto. En un principio los criterios diagnósticos son los mismos que en los riñones nativos, pero varían de forma importante en relación al pronóstico. La Esclerosis-Hialinosis focal y segmentaria es una de las entidades con mayor grado de recurrencia y que conllevan muy mal pronóstico del injerto. El diagnóstico diferencial con esclerosis post-isquémica, o lesión glomerular post-hiperfiltración, es muy difícil e incluso imposible de realizar.

La glomerulonefritis mesangiocapilar de tipo II, o enfermedad de depósitos densos tiene un alto índice de recurrencia que es superior al 80%. La presencia de abundantes depósitos de C3 y la demostración de depósitos electrodensos continuos, en el estudio ultraestructural, a lo largo de la membrana basal glomerular es clave para su diagnóstico. La glomerulonefritis mesangiocapilar puede plantear un diagnóstico diferencial con GT, al observarse dobles contornos en ambas entidades. En estos casos la presencia de abundantes depósitos C3 nos inclinará a hacer el diagnóstico de glomerulonefritis mesangiocapilar.

La microangiopatía trombótica (MAT), asociada a síndrome hemolítico urémico, es otra lesión que podemos observar en la biopsia del injerto renal. Su diagnóstico es importante por conllevar un mal pronóstico. Puede haber casos de recidiva, así como otros secundarios a rechazo vascular acelerado. El cuadro histológico puede ser similar a la GT, pero la clínica y la evolución es totalmente diferente. En cualquier caso es muy difícil observar una MAT en el contexto de fracaso crónico del injerto. Estos cuadros se suelen dar más frecuentemente en un primer período, sobre todo si se trata de un SHU recurrente. En relación con este cuadro, se ha citado lesiones glomerulares superponibles secundarias a la toxicidad por CyA, debido a la intensa lesión endotelial producida por la misma.

No podemos dejar de mencionar otros cuadros causantes de deterioro brusco de la función renal y que pueden causar infiltración inflamatoria intersticial imitando a un RATI. Entre estos debemos siempre considerar nefritis intersticiales secundaria a pielonefritis post-reflujo, linfocelares, u otras etiologías sobre todo debido a CMV. En estos los casos de reflujo, el infiltrado inflamatorio suele ser más poliforme, con frecuencia se observan acúmulos de leucocitos polimorfonucleares intratubulares.

TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO

El primer episodio de rechazo agudo se trata con dosis altas de corticoides, en forma de choques de 250-1.000 mg/día, durante 3-4 días. Los corticoides utilizados son prednisona y metilprednisona. Después de los choques es posible continuar con la dosis de prednisona previa al episodio, o bien administrar 1-1,5 mg/kg/día y disminuir de forma progresiva el tratamiento.

Cuando el rechazo agudo es corticorresistente se puede administrar OKT3 o ATG. Si el rechazo no se controla (rechazo refractario), el siguiente paso es introducir tacrolimus, que es muy eficaz en estos casos. También existe la posibilidad, comentada antes, de introducir tacrolimus una vez que el paciente presenta un rechazo agudo. Es importante tener en cuenta que las posibilidades de infección grave aumentan con los ciclos de tratamiento del rechazo, por lo que el rechazo refractario deberá tratarse únicamente si la situación clínica del paciente es buena y las probabilidades de mejoría del injerto con el tratamiento son suficientes.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Causa importante de morbi-mortalidad por tener alterada la respuesta inmune. Se pueden clasificar en infecciones precoces (primer mes), intermedias (1-6 meses) y tardías (> 6 meses). Más del 90% de las infecciones que ocurren en el primer mes postrasplante son bacterianas o micóticas y debidas a problemas técnicos de la intervención quirúrgica en sí, a la extensa instrumentación y monitorización invasiva (tubo endotraqueal, sondas urinarias, vías centrales, drenajes etc.) En el periodo intermedio, se suelen manifestar las infecciones que han sido transmitidas por el donante. Ocurren con mayor frecuencia en pacientes con serología negativa para determinados virus, y que han recibido órganos de pacientes con serología positiva. Aunque raras, también se pueden manifestar las infecciones por pneumocistis carinii y la tuberculosis. Después de los 6 meses, la incidencia de infecciones decae y pueden producirse infecciones de la comunidad, más severas que en la población normal, infecciones micóticas (aspergilosis), y víricas (enfermedad linfoproliferativa) entre otras.

Citomegalovirus (CMV). Es la enfermedad viral más frecuente en pacientes trasplantados, y su incidencia supera el 50%. Puede ocurrir como primoinfección, más virulenta, si los pacientes con serología negativa pre-trasplante reciben órganos de donantes con serología positiva, o reinfección si se produce reactivación del virus que estaba en una situación de latencia. También se transmite por

transfusiones. El CMV puede producir un cuadro de sintomatología viral inespecífica, aunque tiene una especial predilección por el órgano transplantado. Se puede manifestar desde hepatitis, neumonitis, gastroenteritis, coriorretinitis e incluso encefalitis a enfermedad sistémica agresiva. No es infrecuente la leucopenia y/o trombocitopenia. Un método para su diagnóstico precoz es la detección en sangre periférica y mediante inmunofluorescencia del antígeno CMV-pp65. La seroconversión está alterada por el estado de inmunosupresión. En ocasiones, el diagnóstico se realiza por biopsia, con la visualización de las inclusiones citomegalovíricas. Este virus tiene especial apetencia por el endotelio, y en receptores de injertos cardíacos, facilita la aterosclerosis precoz. Su tratamiento es con ganciclovir y globulina hiperinmune.

Infecciones por Epstein Barr y Enfermedad linfoproliferativa: El crecimiento de linfocitos infectados por el virus de Epstein- Barr en pacientes inmunodeprimidos, puede producir desde infecciones tipo mononucleosis, hasta verdaderos linfomas. Su incidencia es mayor en niños que en adultos y varía según el tipo de trasplante, protocolo de inmunosupresión empleado y diferentes series. Puede alcanzar incidencias entre el 9% y 14% para trasplante renal, cardíaco y hepático, y de hasta un 20% para trasplante intestinal. Los principales factores de riesgo para su desarrollo son: serología negativa previa al trasplante, niveles altos de inmunosupresión, y la utilización de OKT3. Un importante avance para su diagnóstico ha sido el desarrollo de la técnica de PCR semicuantitativa para Epstein Barr, que permite la detección y el tratamiento precoz de la infección. Al igual que con el CMV, la seroconversión está alterada con la inmunosupresión, y ocurre tardíamente. Se debe sospechar en pacientes con hemorragia digestiva, pues produce úlceras crateriformes a cualquier nivel del tracto digestivo, siendo precisa la endoscopia o colonoscopia para su diagnóstico. Es mandatorio realizar TAC de tórax y abdomen para observar el grado de diseminación de la enfermedad. Se trata con disminución o suspensión de la inmunosupresión para permitir la recuperación de los linfocitos T, principal mecanismo de defensa, y el tratamiento con antivíricos, aunque a veces es necesario quimioterapia. También, y dentro de los últimos avances para su tratamiento, se han usado anticuerpos contra la citoquina CD20, así como el cultivo de linfocitos T del receptor y su posterior infusión en el paciente.

Varicela zoster: Cuando se produce contacto con otro paciente que desarrolla la enfermedad, debe realizarse aislamiento y observación, y es prioritaria la administración de gammaglobulina contra el virus en el transcurso de las 72 horas siguientes al contacto, pues modifica la enfermedad

favorablemente en el 75% de las ocasiones. En niños pequeños suele producir varicela y en ocasiones puede ser severa produciendo encefalitis, neumonitis, fallo hepático y coagulación intravascular diseminada. En niños mayores suele producir herpes zóster localizado en los dermatomas. Si el paciente desarrolla la infección, se requiere tratamiento con aciclovir intravenoso y disminución de la inmunosupresión. La vacuna esta contraindicada, por ser de virus vivos. Los candidatos para trasplante deben recibir la vacuna si el trasplante no es de urgencia extrema. También debe vacunarse a los familiares (hermanos).

Virus adquiridos de la Comunidad: Los niños se exponen con frecuencia a enfermedades respiratorias producidas por influenza, parainfluenza, virus sincitial respiratorio y adenovirus. Estas infecciones no son importantes si se adquieren una vez transcurrido un tiempo prudencial después del trasplante, pero si son precoces son una causa importante de morbi-mortalidad. Existe una incidencia más alta que en la población normal de neumonía y sobreinfección bacteriana.

Neumonía por pneumocistis carinii: Es infrecuente, pero muy grave. Para su prevención, el paciente debe recibir profilaxis con trimetropin sulfametoxazol de por vida, aunque algunos centros la suspenden a los 6 meses. Otras alternativas para su prevención incluyen pentamidina en aerosol una vez al mes, o dapsona.

Incremento en la donación de órganos: España es el país con mayor donación de órganos por millón de habitantes del mundo, con un total de 1250 donaciones de las cuales solo 63 (5%) fueron donantes infantiles. La aceptación del trasplante como un tratamiento efectivo y el subsecuente incremento en las indicaciones han producido claramente un aumento de la demanda de órganos estableciendo un desequilibrio con la oferta que prolonga la estancia media en las listas de espera para la obtención de un órgano (gráfico I). En consecuencia, el fallecimiento en espera de un injerto no es infrecuente, aunque se ha conseguido amortiguar en parte aumentando la oferta de donaciones con la utilización de donantes en asistolia y sobre todo en trasplante infantil con técnicas quirúrgicas de donante vivo y utilización de órganos reducidos o divididos para los trasplantes de riñón, pulmón e hígado (gráfico II). En el campo experimental, se intentan buscar fuentes alternativas de órganos humanos con el xenotrasplante, cuyos avances están siendo espectaculares pero que aún distan de estar cerca de su aplicación en la clínica humana. La posible transmisión de enfermedades de animales a humanos así como el rechazo hiperagudo son actualmente los principales obstáculos para su éxito. Mención especial merece los avances en esta área, con el estudio y consecución de

animales a los que se les ha modificado su material genético (animales transgénicos) para evitar la expresión de ciertos antígenos desencadenantes del rechazo hiperagudo.

Futuro y nuevas perspectivas: Además de las áreas de trabajo en el campo de nuevos inmunosupresores más selectivos, el fenómeno de tolerancia y el xenotrasplante, otros nuevos avances en el área de los trasplantes lo constituyen la infusión de células, la utilización de artilugios que puedan suplir determinados órganos como el corazón (VAD-ventricular assist device) o hígado y sirvan de puente temporal al trasplante.

Se han realizado ensayos clínicos con infusión a través de la vena porta de hepatocitos humanos cultivados u obtenidos de hígados no trasplantados en pacientes con determinadas metabolopatías (ej: defectos en el ciclo de la urea, Crigler Najjar) y en pacientes con fallo hepático como puente al trasplante. Se produce una disminución en el nivel del amonio sérico y mejoría en la perfusión cerebral tras su infusión. También se ha utilizado con cierto éxito, la infusión de islotes de Langerhans a través de la vena porta en pacientes con Diabetes Mellitus tipo I, a veces asociados a trasplante hepático o renal. Algunos de los pacientes no requirieron más la administración de insulina.

RESULTADOS DEL TRASPLANTE RENAL

En los últimos años, se ha evidenciado una mejora significativa de los resultados de supervivencia del trasplante renal de cadáver. La mejoría del estado clínico del paciente en diálisis (una mejor nutrición, la introducción de la eritropoyetina), una más cuidadosa selección de los pacientes evitando y/o corrigiendo los factores de riesgo (como la enfermedad cardiovascular, por ejemplo), los avances en la técnica quirúrgica, la mejor selección del donante, los nuevos líquidos de preservación, la utilización de fármacos antivirales muy efectivos (ganciclovir), la ciclosporina y los nuevos inmunosupresores pueden

considerarse factores muy importantes que han contribuido al espectacular avance del trasplante renal de cadáver. La utilización conjunta de CyA con otros inmunosupresores ha permitido alcanzar, para los trasplantes renales de cadáver, una supervivencia del injerto

al año superior al 85% y a los 3 años superior al 75%. Esta mejoría en la supervivencia del aloinjerto renal, se ha acompañado de una supervivencia del paciente superior al 90% a los 3 años. Esta gran

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

mejora en los resultados a corto plazo no se ha acompañado de una mejoría tan clara en los resultados a largo plazo. La vida media de los aloinjertos renales (entendiendo por vida media el número de años transcurridos para que fracasen el 50% de los injertos funcionantes al año del trasplante), no se ha visto modificada sustancialmente

en las dos últimas décadas, siendo en la actualidad de unos 10 años para los trasplantes de donante cadáver. Esta vida media es similar a la que se obtiene con los injertos de donante vivo no emparentado o con HLA (Human Leucocytes Antigen) semiidéntico, situándose en estos casos alrededor de los 12 años. Es importante destacar que la vida media de los injertos renales de donante vivo HLA idéntico es superior a los 20 años.

Así como la causa más frecuente del fracaso precoz del injerto es el rechazo agudo, las causas del fracaso tardío del injerto más frecuentes son las siguientes: nefropatía crónica del trasplante, muerte del paciente con injerto funcionante, incumplimiento del tratamiento inmunosupresor y recidiva de la enfermedad primaria.

La supervivencia de los injertos del donante cadáver son: la inmunosupresión, la compatibilidad HLA, el sexo de donantes y receptores, la edad de donantes y receptores, la raza, la función renal inicial, la presencia de rechazo agudo en los primeros meses, el número de rechazos agudos y la gravedad de los mismos, el rechazo vascular, la presencia de anticuerpos preformados anti-HLA, los retrasplantes y el efecto centro.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El trasplante renal es el tratamiento de elección para la insuficiencia renal crónica, sin embargo la necesidad de administrar fármacos inmunosupresores de por vida, con sus graves efectos adversos que pueden comprometer la vida del paciente ha obligado a la búsqueda de nuevos inmunosupresores con mejores efectos deletéreos, así como proveen una mayor supervivencia del injerto, por lo cual se planteó la necesidad de verificar la eficacia de estos últimos y sus efectos sobre la función y la supervivencia de los injertos.

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿ Los nuevos esquemas de inmunosupresión (micofenolato de mofetilo y tacrolimus) mejoran la función y evolución del injerto renal en los pacientes pediátricos?

JUSTIFICACION:

El advenimiento y uso de nuevas modalidades de inmunosupresión han demostrado mejorar la calidad de vida y disminución de los episodios de rechazo agudo, sin embargo no está claro el efecto en la supervivencia de los injertos a largo plazo motivo por lo cual se ha decidido analizar los resultados de los trasplantes renales pediátricos, comparando el uso de esquema convencional contra las nuevas combinaciones de inmunosupresores.

OBJETIVO:

Valorar el uso de los nuevos inmunosupresores en la mejora de la función y evolución del injerto renal en la población pediátrica de los servicios médicos de Petróleos Mexicanos.

HIPOTESIS:

El uso de las nuevas combinaciones de inmunosupresores (Tacrolimus, Micofenolato de mofetilo) mejoran la función y supervivencia del injerto renal, en niños transplantados.

POBLACION:

1. Expediente de pacientes derechohabientes de los servicios médicos de Petróleos mexicanos, transplantados en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad, en un período comprendido de 1984 a mayo del 2003.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Expedientes de pacientes pediátricos con edades comprendidas entre: 8 años y 17 años de edad.
2. Expedientes de pacientes con primer trasplante renal de donador vivo o cadavérico.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Expedientes de pacientes con edad mayor de 17 años.
2. Expedientes de pacientes transplantados fuera del servicio de Padróleos Mexicanos.
3. Segundo o tercer trasplante renal.
4. Uso de otros esquemas de inmunosupresión no mencionados en este estudio.

METODOLOGIA:

DISEÑO: Observacional, Retrolectivo, comparativo y longitudinal.

Casos y controles

Casos : pacientes con nuevos esquemas de inmunosupresión (11 pacientes)

Controles: pacientes con esquemas convencionales (14 pacientes)

TAMAÑO DE LA MUESTRA: 25 expedientes de pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 8 a 17 años, sometidos a trasplante renal en el HCSAE.

No se calculó tamaño de la muestra, se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION:

VARIABLES INDEPENDIENTES	TIPO	DEFINICION OPERACIONAL
Edad	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Cualitativa nominal	Femenino-masculino
Causas de IRCT	Cualitativa nominal	Etiología
Tipo de donador	Cualitativa nominal	Donador vivo o cadavérico
Parentesco del donador	Cualitativa nominal	Consanguinidad
Tipo de modalidad diálitica	Cualitativa nominal	DPCA o hemodialisis
Tiempo en diálisis	Cuantitativa continua	Años y meses
Haptotipos	Cuantitativa discreta	Número
Niveles de ciclosporina	Cuantitativa continua	Ng/ dl
Esquema de inmunosupresion: - Convencional (azatioprina, ciclosporina, prednisona) - Nuevas combinaciones (micofenolato de mofetilo, basiliximab, tacrolimus)	Cualitativa nominal	Ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetilo, tacrolimus, prednisona, basiliximab

VARIABLES DEPENDIENTES	TIPO	DEFINICION OPERACIONAL
Sobrevivida del injerto		
Tiempo de sobrevivida	Cuantitativa continua	Años y meses
Rechazo agudo	Cuantitativa discreta	Número de eventos
Rechazo crónico	Cualitativa nominal	Ausencia o presencia

VARIABLES DEPENDIENTES	TIPO	DEFINICION OPERACIONAL
Función		
Peso pre y postrasplante	Cuantitativa continua	Kilogramos
Depuración de creatinina	Cuantitativa discreta	Ml / mn
Hipertensión	Cuantitativa discreta	Mm de Hg
Creatinina serica	Cuantitativa continua	Mg / dl

PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE LA INFORMACION:

1. La identificación se llevó a cabo a través del banco de datos del servicio de Trasplantes del HCSAE, se identificaron un total de 33 expedientes de pacientes pediátricos transplantados de riñón, del periodo comprendido de 1984 a mayo del 2003, sin embargo sólo se incluyeron 25 expedientes ya que los 8 restantes no fueron localizados.

2. Se revisaron los expedientes de todos los pacientes y se seleccionaron los que cumplieron con los criterios de inclusión para nuestro estudio.

3. Se clasificaron en dos grupos (Casos : pacientes con nuevos esquemas de inmunosupresión [11 pacientes] y Controles: pacientes con esquemas convencionales [14 pacientes]).

La terapia inmunosupresora convencional consiste en ciclosporina, azatioprina y prednisona.

La terapia inmunosupresora nueva consiste en el uso de tacrolimus [FK 506] y micofenolato de mofetilo.

3. Se recolectaron las variables dependientes e independientes en un formato elaborado para este fin.

ANALISIS DE DATOS:

Se elaboró una base de datos en el programa SPSS y se realizó análisis descriptivo, se calcularon las medidas de tendencia central, dispersión y frecuencias relativas para cada una de las variables en estudio, seguido por una exploración bivariada, utilizando pruebas no paramétricas (χ^2 o exacta de Fisher) con objeto de identificar diferencia estadística.

Posteriormente se realizo un análisis de sobrevida mediante el método de Kaplan-Meier, ideal para muestras pequeñas, tal análisis se realizo tanto para sobrevida como para la función; posteriormente se compararon las curvas de sobrevida por medio de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. La curva de sobrevida se realizo de forma manual y asesorado por un experto en estadística.

RECURSOS:

-RECURSOS HUMANOS:

1. Médico residente (1), médicos adscritos (4).

-RECURSOS ADMINISTRATIVOS:

1. Expedientes de pacientes pediátricos sometidos a trasplante renal desde 1984 al 2003.
2. Computadora.

IMPLICACIONES ETICAS:

El estudio no requirio de autorización o consentimiento por parte del paciente, se guardará confidencialidad absoluta de los resultados obtenidos con este estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

El análisis sobre trasplantes pediátricos, que se presenta a continuación está elaborado con la información obtenida del departamento de trasplantes del H.C.S.A.E. de Petróleos Mexicanos, del período comprendido del inicio del programa (1984) al 2003.

TABLA I. Descripción de variables de pacientes pediátricos trasplantados de riñón de 1984-2003 en el HCSAE.

VARIABLE	NUMERO	MINIMO	MAXIMO	MEDIANA	DS
EDAD AL TR	25	8	17	12.7	3.27
SOBREVIDA INJERTO	25	.10	9.3	3.34	2.42
TIEMPO EN DIALISIS	24	0	7	1.45	1.87
PESO	25	24	69.8	50.39	13.45
TALLA	23	1.24	1.64	1.44	.12
CREATININA	25	0.5	9.3	1.91	1.96
DEP CREAT	22	22	115	71.14	21.82
TAS	24	95	160	119.5	17.2
TAD	24	50	110	77.2	13.5
TAM	24	75	135	98.4	14.8
NIVELES DE CICLOSPORINA	19	65	378	232.2	82.21

Se estudio una población de 25 expedientes de niños trasplantados en el periodo de 1984-2003 en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad, la edad promedio al momento del trasplante fluctuo entre 8 a 17 años y correspondieron un 60% (15 pacientes) al sexo femenino y 40% (10 pacientes) al sexo masculino. El peso promedio previo al trasplante fue de 40 Kg (con un rango de 16 a 55 kgs) mientras que el peso promedio posttrasplante se documento en 50.39 Kg (con un rango de 24 a 69.8 kg). La talla promedio pretrasplante fue de 1.22 mt (con un rango entre 1 a 1.4 mts) y talla posttrasplante de 1.44 mt (con rango de 1.24 a 1.64 mts).

Las determinaciones de creatinina sérica posttrasplante se calcularon en 1.9 mg/dl promedio (con un rango de 0.5 a 9.3 mg/dl) con depuración de creatinina en orina de 24 hs promedio de 71.14 ml/min (con un rango de 22-115 ml/min)

Las determinaciones séricas de niveles de ciclosporina (basal) fueron promedio de 232 ng/dl (con un rango de 65 ng/dl a 378 ng/dl) todos en rangos terapéuticos para nuestra institución, desde hace 1 año se realizan determinaciones sericas basales y a las 2 hs de la toma del fármaco, esto no es analizable debido a lo reciente del estudio.

En la Tabla I, se observa la distribución de las variables cuantitativas dependientes e independientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA II. Descripción del tipo de donador en pacientes pediátricos trasplantados de riñón de 1984-2003 en el HCSAE.

TIPO DE DONADOR	NUMERO	PORCENTAJE (%)
VIVO	19	76
DONADOR CADAVERICO	6	24

De los expedientes estudiados, 24 % (6 pacientes) recibieron injerto de donador cadavérico y 76% (19 pacientes) correspondieron a donador vivo relacionado; de los injertos de donadores vivos, 60% (15 pacientes) corresponden a pacientes del sexo femenino y 40% (10 pacientes) a pacientes del sexo masculino.

TABLA III. Descripción del número de haplotipos en pacientes pediátricos trasplantados de riñón de 1984-2003 en el HCSAE.

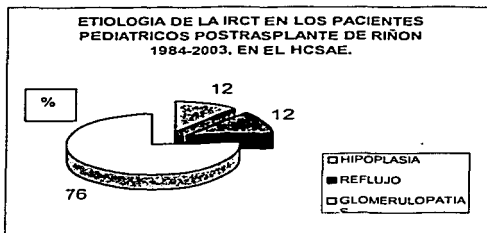
HAPLOTIPOS COMPARTIDOS	NUMERO	PORCENTAJE (%)
0	4	16
1	21	84

El 16% de los pacientes (4) no compartían haplotipos, mientras que el 84% (21 pacientes) restante compartían 1 haplotipo.

TABLA IV. Etiología de la insuficiencia renal crónica terminal en pacientes pediátricos trasplantados de riñón de 1984-2003 en el HCSAE.

CAUSA DE IRC	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE (%)
HIPOPLASIA RENAL	3	12
NEFROPATIA POR REFLUJO	3	12
GLOMERULOPATIAS	19	76

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Las glomerulopatías fueron las principales causas de insuficiencia renal crónica terminal en la población de pacientes estudiada, seguida por la hipoplasia renal y nefropatía por reflujo con un 12%(3 pacientes).

TABLA V. Descripción del parentesco del donador en pacientes pediátricos trasplantados de riñón de 1984-2003 en el HCSAE.

PARENTESCO	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
MADRE	10	40
PADRE	5	20
HERMANA	1	4
PRIMA	1	4
TIO	2	8
DESCONOCIDO	6	24

La relación de los donantes con sus receptores, fue en el 40 % (10 pacientes) de los casos de la madre, mientras que el padre lo fue en el 20% (5 pacientes), y los restantes correspondieron a familiares de primer y segundo grado, como tios en un 8% (2), hermanas 4% (1) y primos 4% (1).

TABLA VI. Descripción del tipo de inmunosupresores administrados a los pacientes pediátricos trasplantados de riñón de 1984-2003 en el HCSAE.

TIPO DE INMUNOSUPRESIÓN	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
INMUNOSUPRESIÓN CONVENCIONAL	14	56
NUEVOS INMUNOSUPRESORES	11	44

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



La terapia inmunosupresora convencional (azatioprina, ciclosporina y prednisona) fue en el utilizada en el 56% (14) de los pacientes, mientras que el 44% (11 pacientes) restantes fueron tratado con nuevos fármacos inmunosupresores como micofenolato de mofelilo, tacrolimus y/o basiliximax.

TABLA VII. Descripción del tratamiento recibido en pacientes pediátricos, previo al trasplante, de 1984-2003 en el HCSAE.

TIPO DE DIALISIS	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
DPCA	18	72
NÓ REQUIRÍO	4	16
HEMODIALISIS	3	12

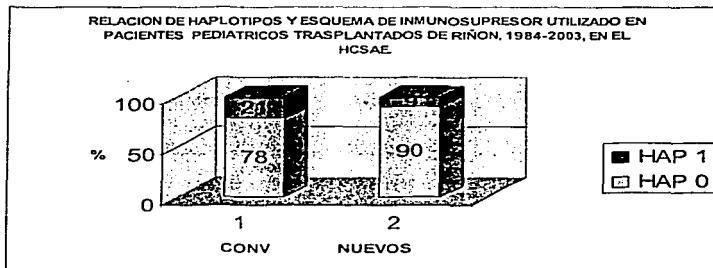
La modalidad dialítica a la que fueron sometidos los pacientes se distribuyó de la siguiente manera: 72% (18 pacientes) recibieron diálisis peritoneal (DPCA), 3% (12 pacientes) hemodiálisis y 4% (16 pacientes) únicamente recibieron manejo médico conservador previo al trasplante renal. El tiempo en diálisis promedio de los pacientes se estimó en 1.45 años (con un rango de 0-7 años).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA VIII. Relación de haplotipos y esquemas de inmunosupresión en el paciente pediátrico trasplantado de riñón de 1984-2003 en el HCSAE.

HAPLOTIPO	CONVENCIONAL	NUEVOS ESQUEMAS	TOTAL
0	11 (78.6%)	10 (90.9%)	21 (84%)
1	3 (21.4%)	1 (9.1%)	4 (16%)
TOTAL	14 (100%)	11 (100%)	25 (100%)

χ^2 .698 p= 0.404 Exacta de Fisher de .604



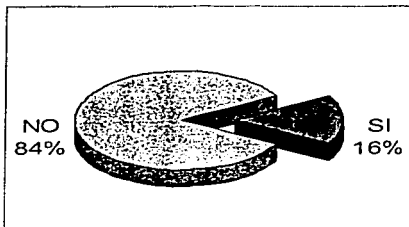
En relación con las diferentes terapias:

-De los pacientes que utilizaron el esquema convencional de inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina y prednisona) se observó que el 21.4% (3) compartían un haplotipo, mientras que el 78.6% (11) no compartían ningún haplotipo. En tanto que los pacientes que utilizaron el nuevo esquema de inmunosupresión (micofenolato de mofetilo, tacrolimus o basiliximab) el 9.1 % (1) tenían un haplotipo compartido, y el restante 90.9 % (10) no compartían haplotipos.

Por lo tanto se observaron mayor numero de haplotipos compartidos en pacientes que utilizaron terapia convencional que en los que recibieron los nuevos inmunosupresores por lo tanto a menor compatibilidad mayor uso de nuevas fármacos inmunosupresores con la finalidad de disminuir complicaciones.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO I. Descripción de pérdida de injerto en el paciente pediátrico trasplantado de riñón de 1984-2003 en el HCSAE.



Existió pérdida del injerto en el 16% (4) del total de pacientes, con preservación de la función del mismo en 84% (21). 50% (2) de las pérdidas ocurrieron en donadores cadavéricos y 50% (2) en donadores vivos relacionados.

TABLA IX. Descripción de episodios de rechazos agudos en el paciente pediátrico trasplantado de riñón de 1984-2003 en el HCSAE.

NUMERO DE RECHAZOS AGUDOS	NUMERO	PORCENTAJE (%)
0	15	60
1	6	24
2	4	16

Los episodios de rechazo agudo en los pacientes pediátricos trasplantados de riñón fueron 24 % (6) con un solo rechazo y 16% (4) presentaron dos rechazos, afortunadamente el 60% (15) no presentaron rechazos.

TABLA XI. Descripción de la nefropatía crónica del injerto en el paciente pediátrico trasplantado de riñón de 1984-2003 en el HCSAE.

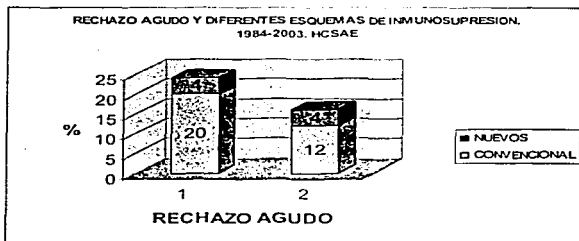
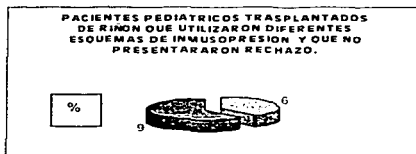
RECHAZO CRONICO	NUMERO	PORCENTAJE (%)
NO	13	52
SI	12	48

Se documento rechazo crónico (nefropatía crónica del injerto) en 48% (12) de los pacientes mientras que el 52% (13) no lo desarrollaron.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA XII. Relación de episodios de rechazo agudo y uso de diversos esquemas de inmunosupresión en el paciente trasplantado de riñón de 1984-2003 en el HCSAE.

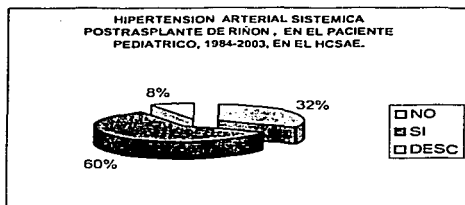
EPISODIOS DE RECHAZO	ESQUEMA CONVENCIONAL	NUEVOS ESQUEMAS
0	6 (24%)	9 (36%)
1	5 (20%)	1 (4%)
2	3 (12%)	1 (4%)



Se observó mayor porcentaje de rechazos agudos con el uso de esquemas convencionales de inmunosupresión (azatioprina, ciclosporina y prednisona) en un 20% (5), en el caso de un solo rechazo y 12% (3) en el caso de dos rechazos; mientras que con el nuevo esquema de inmunosupresión 4% (1) presentaron 1 rechazo y dos rechazos. El 24% (6) y 36% (9), respectivamente, no presentaron rechazos.

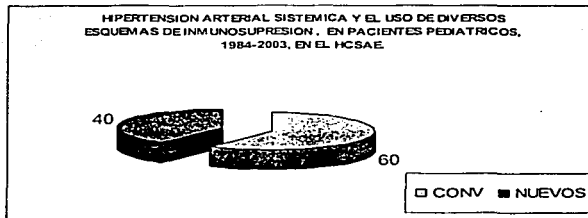
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

GRAFICO I. Descripción de hipertensión arterial postrasplante de riñón en el paciente pediátrico, 1984-2003 en el HCSAE.



Del total de pacientes, 32% (8) no presentaron hipertensión arterial sistémica postoperatoria, 60% (15) continuaron con hipertensión que incluso requirió de manejo médico y 8%(2) se desconoce si la presentaron. Las cifras de tensión arterial media postrasplante promedio fueron de 98,5 mmHg (75-135 mmHg).

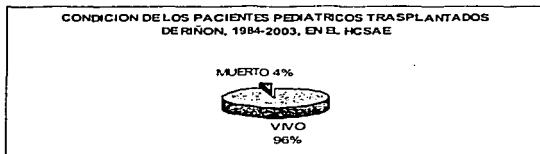
GRAFICA II. Relación de hipertensión postrasplante y uso de diversos esquemas de inmunosupresión en el paciente pediátrico trasplantado de riñón de 1984-2003 en el HCSAE.



Se observó un incremento en la presencia de hipertensión arterial sistémica en pacientes tratados con el esquema convencional de inmunosupresores en un 60% (14) comparados con un 40% (11) de los pacientes tratados con otras modalidades de inmunosupresión (MMF, tacrolimus FK506 y/o basiliximab).

TABLA VIII. Descripción de la condición actual de los paciente pediátricos trasplantados de riñón de 1984-2003 en el HCSAE.

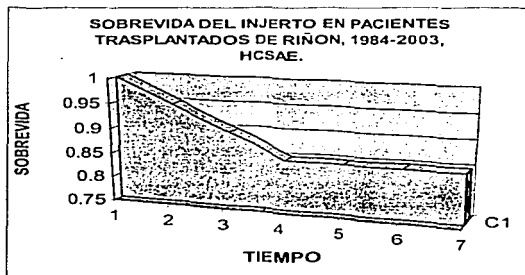
CONDICIÓN DEL PACIENTE	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
MUERTO	1	4
VIVOS	24	96



De la muestra el 96% (24 pacientes) continúan vivos, mientras que el restante 4% (1 paciente) murió debido a complicaciones infecciosas y recurrencia de la patología de base (glomerulopatía).

I. ANALISIS GENERAL DE LA SOBREVIDA DEL INJERTO (KAPLAN MEIER)

MES DEL FRACASO	NÚMERO DE PACIENTES ni	NÚMERO DE RIÑONES PERDIDOS di	PROBABILIDAD DE PERDIDA DEL INJERTO	PROBABILIDAD DE SOBREVIDA DEL INJERTO	SOBREVIDA ACUMULADA
0	25	0	0	1	1
12	24	1	0,041	0,95	0,95
15	23	1	0,043	0,95	0,90
24	22	1	0,045	0,95	0,85
112	21	1	0,047	0,95	0,80



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el grupo de 25 pacientes estudiados se observaron 4 pérdidas en 9 años y 3 meses.

Al realizar análisis de sobrevida utilizando un límite de Kaplan Meier se encontró lo siguiente:

1. Al año del trasplante renal, se observó una probabilidad de 4% de perder el riñón, por lo tanto una supervivencia del injerto renal del 96%.
2. A los 15 meses del trasplante renal, se observó la segunda pérdida del injerto, se presentó un 4% de probabilidades de perder el riñón, con una supervivencia del injerto renal del 95% y supervivencia acumulada del 90%.
3. A los 2 años del trasplante renal, se presenta un 4% de probabilidades de perder el riñón, con una supervivencia del injerto renal del 95% y supervivencia acumulada del 85%.
4. A los 9 años (112 meses) del trasplante renal, se presenta un 4% de probabilidades de perder el riñón, con una supervivencia del injerto renal del 95% y supervivencia acumulada del 80%.

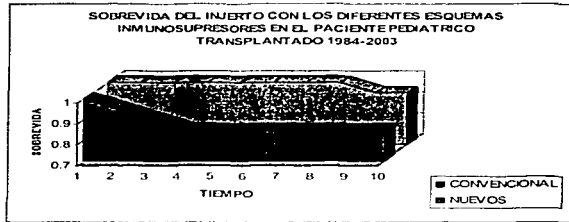
II. SOBREVIVENCIA DEL INJERTO CON INMUNOSUPRESORES CONVENCIONALES

MES DEL FRACASO	NÚMERO DE PACIENTES	NÚMERO DE RÍÑONES PERDIDOS	PROBABILIDAD DE PERDIDA DEL INJERTO	PROBABILIDAD DE SOBREVIDA DEL INJERTO	SOBREVIDA ACUMULADA
0	25	0	0	1	1
12	24	1	0,041	0,95	0,95
15	23	1	0,043	0,95	0,90
24	22	1	0,045	0,95	0,85

III. SOBREVIVENCIA DEL INJERTO CON LOS NUEVOS INMUNOSUPRESORES

MES DEL FRACASO	NÚMERO DE PACIENTES	NÚMERO DE RÍÑONES PERDIDOS	PROBABILIDAD DE PERDIDA DEL INJERTO	PROBABILIDAD DE SOBREVIDA DEL INJERTO	SOBREVIDA ACUMULADA
0	22	0	0	1	1
112	21	1	0,047	0,95	0,95

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Según la estimación de Kaplan-Meier para evaluar la sobrevida de los injertos tanto de donante cadavérico como de vivo relacionado, la sobrevida de los mismos al año de trasplante se documento en un 95% mientras que a los 9 años se registro en el mismo porcentaje.

Se documentaron tres perdidas de injertos a los 15, 24 y 112 meses de postoperados, por falta de apego al tratamiento y sepsis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN:

- Se estudio un grupo específico de pacientes (pediátricos, los cuales corresponden a un 10% de los trasplantes totales en 19 años en Petróleos Mexicanos) trasplantados de riñón, cabe mencionar que la derechohabencia es de aproximadamente 630,000 muy por debajo de otras instituciones como el Seguro Social o el ISSSTE, por lo tanto el número de pacientes trasplantados de riñón son muy pocos. Sin embargo cuando analizamos los resultados y los comparamos con otras series mundiales, éstos fueron buenos, esto fue debido, quizá a que :

1. La mayoría de los donadores fueron vivos relacionados.
2. Se realizaron un 16% de trasplantes preventivos.
3. Desde hace 3 años se cuenta con nuevos fármacos inmunosupresores.

-La referencia de pacientes con insuficiencia renal crónica al nefrólogo cada vez es más temprana, con lo cual se puede disminuir el tiempo de diálisis, evitando complicaciones por síndrome urémico que pueden ser en extremo importante en los niños, como retraso del crecimiento, osteodistrofias o problemas psicológicos, lo ideal, es no solo favorecer la referencia temprana al nefrólogo sino evitar las consecuencias secundarias del daño renal, promoviendo la detección oportuna en los médicos de primer, segundo nivel y guarderías, a través de un examen general de orina donde es posible detectar fácilmente y con bajo costo el daño renal incipiente.

- Afortunadamente el Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos es un hospital de tercer nivel, por lo cual se cuenta con apoyo multidisciplinario (psicólogos, nefrólogos, unidad de trasplante, pediatras, nutriólogos, etc) lo cual brinda la oportunidad de llevar al paciente en las mejores condiciones al trasplante y el permitirle un seguimiento estrecho y continuó.

- En conclusión, el trasplante renal en los niños es el mejor tratamiento para mantener la función renal adecuada favoreciéndoles condiciones fisiológicas, psicológicas y nutricias cercanas a lo normal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES:

1. El promedio de edad, talla y peso de nuestros pacientes al trasplantarse se encontró dentro de los rangos promedio permitidos de acuerdo a la literatura como factores de buen pronóstico para la sobrevida tanto de los injertos como de los pacientes.
2. El tiempo durante el cuál los pacientes fueron sometidos a alguna modalidad dialítica afortunadamente fue corto comparado con otras series, lo cuál se ve reflejado en la sobrevida de los injertos y lo que es aún más importante es que en esta serie a pesar de ser pequeña, una cuarta parte de los pacientes (16%) recibieron trasplante preventivo, ésto superó las expectativas de la series mundiales donde el trasplante preventivo es de aproximadamente 10%.
3. La mayor cantidad de los donantes fueron vivos relacionados, aspecto importante porque demuestra que en México aún no es solida la "cultura de la donación" ni se cuenta con la infraestructura a gran escala para realizar trasplantes renales de donadores cadavéricos, lo cual disminuye la posibilidad de efectuar tratamientos quirúrgicos definitivos a un corto plazo y disminuir con esto el tiempo en alguna modalidad dialítica, que según la literatura mientras mayor sea el tiempo con tratamiento sustitutivo, peor es el pronóstico del injerto renal.
4. La tensiones arteriales medias, postrasplantes, fueron más altas en los pacientes que utilizaron esquema convencional (azatioprina, prednisona y ciclosporina) que en los pacientes que utilizaron los nuevos inmunosupresores (micofenolato, tacrolimus y basiliximab), siendo necesario continuar con tratamiento antihipertensivos en el primer grupo esto quizá debido a que los pacientes con esquemas convencionales probablemente requirieron mayores dosis de ciclosporina y prednisona, cuyos efectos adversos son numerosos, destacando principalmente la hipertension, por lo tanto al usar otros fármacos diferentes a los mencionados disminuye el riesgo de complicacion cardiovascular.
5. Los niveles de ciclosporina se encontraron en rangos terapéuticos lo cual disminuye las posibilidades de toxicidad y las posibilidades de rechazo.
6. Se observo que las glomerulopatías eran las principales enfermedades causantes de insuficiencia renal terminal, lo cual resalta la importancia de una identificación clínica y por laboratorios en etapas tempranas para evitar el daño renal definitivo o aglillar el tratamiento quirúrgico definitivo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7. Se encontró que a menor compatibilidad de haplotipos existe mayor posibilidad de rechazo lo cual condicionó el uso de nuevos fármacos inmunosupresores (micofenolato de mofetilo, tacrolimus o basiliximab), para disminuir la incidencia de los mismos y mejorar la sobrevida del injerto.
8. La funcionalidad del injerto a un año del trasplante fue mejor en nuestra muestra, que la observada en otras series como la reportada en un Informe de estadística Española de Trasplantes del 2001.
9. Se observó que al año de trasplante y posterior al mismo, las probabilidades de pérdidas de injerto fueron casi similares a las reportadas en un informe de estadística española, lo cual demuestra que no existen factores externos aún no controlados en nuestro medio.
10. Se observó menor número de rechazos con los fármacos inmunosupresores de más reciente utilización como son micofenolato de mofetilo, tacrolimus o basiliximab en relación con el uso del esquema convencional (azatioprina, ciclosporina y prednisona), así como menor número de complicaciones y efectos adversos al uso de los mismos. Siendo compatible con los datos observados en un estudio de la Universidad de Pensylvania.
11. La funcionalidad del injerto fue adecuada en la mayoría de los pacientes siendo esto reflejado al evaluarse la depuración de creatinina, creatinina serica y niveles sericos de ciclosporina (pre y postrasplante) observando mejoría de estas variables, postrasplante y manteniéndose dentro de rangos normales para su edad; a su vez se observó ganancia de peso y talla alcanzando percentilas cercanas a su promedio normal.
12. Finalmente aunque nuestra muestra es corta, se observaron adecuados resultados tanto en la sobrevida del injerto como en su funcionalidad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA:

- 1 F.J. Burgos, A. Alcaraz , et al. Presente y Futuro del trasplante renal. *Actas urológicas españolas*. Nov-dic 2002; 26 (10): 731-762.
- 2 ONT. Actividad de donación y trasplante pediátrico en España. *Rev Esp Traspl* 1999; 8(2):157
- 3 Bueno J, Vázquez J. Futuro del trasplante en el siglo XXI. *Rev Esp Pediatr* 2000, 56 (1):119-126
- 4 Denton M, Magee C, Sayeg M. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999; 353 (9158):1083-1091
- 5 Jain A, Fung F. Cyclosporin and tacrolimus in clinical transplantation. *Clin. Immunother* 1996; 5 (5):351-373
- 6 Gonwa, Thomas, Johnson, Christopher; et al. Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. *Transplantation*, 2003; 75(12): 2048-2053.
- 7 Sureshkumar, kalathil MD. MRCP; et al. Use of mycophenolate mofetil in immunosuppressive in elderly renal transplant recipients. *Transplantation*, 2003; 76(2): 441-442.
- 8 Hess AD, Colombani PM. Cycloporine A Mechanism of action. En: Ishizaka K, Lachmann P, Kallos P, Waskman BH, eds. *Cyclosporin*. Basel Karger, 1986; 38:198-221
- 9 Gummert JF, Ikonen T, Morris R. Newer Immunosuppressor Drugs: A review. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1366-1380.
- 10 McCauley J, Shapiro R, Ellis D, Igdal H, Tzakis A, Starzl TE. Pilot trial of FK 506 in the management of steroid-resistant nephritic syndrome. *Nephrol Dial transplant* 8, 1997: 1286-1290.
- 11 First MR. An Update on new Immunosuppressive Drugs Undergoing Preclinical and clinical Trials: Potential Application in Organ Transplantation. *Am J Kids Dis* 1997; 27 (2):303-317
- 12 Schwarz, Anke. New Aspects of the treatment of nephritic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001; 12 (2): 544-547.
- 13 Pirsh JD, Miller J, Dierhoi MH y col. A comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63:977-992.
- 14 Parrot NR. Immunosuppression: the old and the new. En: Forsythe JLR, ed. *Transplantation surgery*. London: WB Saunders, 1997:89-121.
- 15 Allen RDM, Chapman JR. Immunosuppression. En: Allen RDM, Chapman JR, eds. *A manual of renal transplantation*. London: Edward Arnold, 1994:90-109.
- 16 Hrick D, Almawi WY, Strom TB. Trends in the use of glucocorticoids in renal transplantation. *Transplantation* 1994;57:979.
- 17 Warandy BA, Hebert D, Sullivan EK y cols. Renal transplantation, chronic diálisis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2000; 11 (1): 49-64.
- 18 Cecka JM, Gjortson DW, Terasaki PI. Pediatric renal Transplantatio: a reviewm of the UNOS data. *Pediatric transplant* 1999; 1(1) : 55-64.
- 19 Najarian JS, Frey DJ, Matas AJ y cols. Renal Transplantation in infants. *Ann Surg* 2000; 212 (3): 353-365.

- 20 Salvatierra O, Tanney D, mark R y cols. Pediatric renal transplantation and its challenges. Trasplant Rev 1999 ; 11; 51-69
- 21 Held PJ, Kahan BD, Hunsicker LG et al. The impact of HLA mismatches on the survival of first cadaveric kidney transplants. N Engl J Med 2000; 331: 765-770.
- 22 Tejani A, Sullivan EK, Alexander SR y cols. Predictive factors for acute tubular necrosis and its impact renal graft survival in children. 16th Annual Meeting of the American Society of Transplant Physicians. Chicago: ABS, 1997; 20.
- 23 Beck DE, Fennell RS, Yost RL y cols. Evaluation of an educational program of compliance with medication regiments in pediatric patients with renal transplants. J Pediatr 1999; 96 (6): 1094-1097.
- 24 Chan L y Schrier R. New therapeutic protocols in kidney transplantation. Nephrol 2000; 6:168-182.
- 25 Gracia D. Trasplante de órganos: medio siglo de reflexión ética. Nefrología 2001; 21: 13-29.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN