

ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE TACROLIMUS Y LA FUNCIÓN RENAL TEMPRANA, RECHAZO AGUDO E INFECCIONES TEMPRANAS EN EL TRASPLANTE RENAL, EXPERIENCIA DE UN CENTRO

RELATIONSHIP BETWEEN TACROLIMUS DOSAGE AND RENAL FUNCTION, ACUTE REJECTION AND EARLY INFECTIONS, SINGLE CENTER EXPERIENCE

Martín Gómez-Luján¹, María Elena Chambi-Macedo¹, Cesar Cruzalegui-Gómez¹, Heinrich Soto-Huamán¹, Ester Sifuentes-Aguirre¹, Jungmei Gálvez-Inga¹

RESUMEN

Objetivos: El objetivo fue determinar la asociación entre los niveles de tacrolimus y la función renal temprana, el rechazo agudo y las infecciones en el primer mes después del trasplante renal temprano. **Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional y analítico. Revisión de registros de pacientes trasplantados renales mayores de 18 años durante el 2016, que cumplieron los criterios de inclusión (n = 36). La estadística descriptiva y analítica fue con STATA 15, significancia p <0,05. **Resultados:** Edad 41.6±15.3, varones 52.78 %, donante fallecido 77.78%, el 86.11 % tuvo ≤ 3 incompatibilidades HLA y PRA 0%. Recibieron inducción 97.22%. Dosaje de tacrolimus (TAC C) al séptimo día fue de 8,7 ± 3.4 ng/ml. El 16,66% fueron donantes de criterios expandidos, 22.22% con función demorada del injerto, necrosis tubular aguda (6/36), toxicidad por anticalcineurina (10/36) y rechazo agudo celular IA (1/36). Se calculó el cociente global de TAC C/D en < 1.05. La frecuencia de infecciones fue 19.45%, la más frecuente infección urinaria 13.85% con 20% de E.Coli BLEE. Existe relación entre el nivel de tacrolimus > 12 ng/ml al séptimo día y la presencia de infecciones al primer mes post-trasplante renal (p <0,05). No hubo relación entre niveles de tacrolimus con la función renal, rechazo agudo, incompatibilidades HLA e inducción (p>0.05). **Conclusión:** El nivel de Tacrolimus al séptimo día post-trasplante > 12ng/ml se asoció a infecciones tempranas al mes post-trasplante renal.

Palabras clave: Tacrolimus; Función renal; Trasplante renal; Infecciones; Rechazo agudo. (fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT

Objectives: The aim was to determine the association between tacrolimus levels and early renal graft function, acute rejection and infections in the first month after early kidney transplantation. **Methods:** Retrospective, observational and analytical study. Review of records of kidney transplant patients over 18 years of age during 2016, who met the inclusion criteria (n = 36). The descriptive and analytical statistics were with STATA 15, significance p <0.05. **Results:** Age 41.6 ± 15.3, males 52.78%, deceased donor 77.78%, 86.11% had ≤ 3 incompatibilities HLA and PRA 0%. They received induction 97.22%. Tacrolimus dose (TAC C) on the seventh day was 8.7 ± 3.4 ng / ml. The 16.66% were donors of expanded criteria, 22.22% with delayed graft function, acute tubular necrosis (6/36), anticalcineurin toxicity (10/36) and acute cellular rejection IA (1/36). The overall TAC C / D ratio <1.05 was calculated. The frequency of infections was 19.45%, the most frequent urinary infection being 13.85% with 20% E.coli BLEE. There is a relationship between the level of tacrolimus > 12 ng / ml on the seventh day and the presence of infections at the first month post-renal transplantation (p <0.05). There was no relationship between tacrolimus levels with renal function, acute rejection, HLA incompatibilities and induction (p > 0.05). **Conclusion:** The level of Tacrolimus on the seventh day post-transplant > 12ng / ml was associated with early infections a month after renal transplantation.

Key words: Tacrolimus; Early graft function; Kidney transplantation; Infections; Acute rejection. (source: MeSH NLM)

¹ Departamento de Nefrología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Seguro Social de Salud (ESSALUD), Lima-Perú.

Citar como: Martín Gómez-Luján, María Elena Chambi-Macedo, Cesar Cruzalegui-Gómez, Heinrich Soto-Huamán, Ester Sifuentes-Aguirre, Jungmei Gálvez-Inga. Asociación entre los niveles de tacrolimus y la función renal temprana, rechazo agudo e infecciones tempranas en el trasplante renal, experiencia de un centro. [Artículo Original]. 2018;18(2):21-27. DOI 10.25176/RFMH.v18.n2.1282

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la mejor opción de tratamiento que se le puede ofrecer a un paciente con enfermedad renal crónica en estadio 5 es el trasplante renal, dado que ofrece una mejor calidad de vida y mayor supervivencia en comparación con la diálisis en cualquiera de sus modalidades^{1,2}.

El trasplante renal es un proceso que involucra actores como el donante y el receptor y no menos importante es el aspecto técnico clínico-quirúrgico y la logística para asegurar el buen funcionamiento del injerto renal, así como prevenir el rechazo del órgano trasplantado con un tratamiento inmunosupresor adecuado.

En el trasplante renal los inmunosupresores son un pilar del tratamiento, los inhibidores de calcineurina (ICN) como el tacrolimus es el más utilizado a nivel mundial. Se ha reportado que los pacientes tratados con tacrolimus mostraron menos episodios severos de rechazo agudo pero también se ha reportado infecciones asociadas a los inmunosupresores^{3,4}.

La exposición a dosis elevadas de ICN da lugar a una vasoconstricción permanente que puede conducir a necrosis tubular aguda y/o crónica, e incluso lesiones irreversibles a nivel tubulointersticial y alterar la función renal^{3,5}.

Para evitar o disminuir sobretodo el riesgo de toxicidad renal muchos centros trasplantadores eligen la introducción tardía de ICN, como el tacrolimus, en aquellos pacientes con riesgo elevado de función demorada del injerto o función lentamente recuperada, justamente para evitar el riesgo de isquemia-reperusión⁶.

Otros centros, como el nuestro, prefieren la introducción de ICN desde el primer día del post-trasplante con el objetivo de obtener los niveles séricos aceptables tempranamente para de esta manera reducir el riesgo de rechazo; sin embargo, un riesgo es causar alteraciones de la función renal e infecciones.

Las infecciones de los trasplantes renales, en la mayoría de casos están asociadas a la inmunosupresión, es por eso que el monitoreo y control estrecho es necesario es estos pacientes^{6,7,8}.

En nuestro centro, el esquema de inducción del trasplante renal en la mayoría de casos es con anticuerpo monoclonal o policlonal y la introducción de tacrolimus desde el primer día del postrasplante para prevenir el rechazo del injerto y podría estar asociado a alteración de la función renal e infecciones. Por lo que, el objetivo del estudio fue determinar la asociación entre los niveles de tacrolimus con la función del injerto renal, el rechazo agudo y las infecciones en el primer mes después del trasplante renal temprano.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y analítico. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes trasplantados renales durante el periodo del 1 enero al 31 de diciembre del 2016, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú.

Se incluyeron a los pacientes mayores de 18 años trasplantados renales (n=36) de donante fallecido o vivo, que recibieron o no inducción previa al trasplante renal. Todos iniciaron el esquema inmunosupresor tacrolimus, esteroides, y ácido micofenólico desde el primer día del trasplante renal y tuvieron por lo menos 2 dosis de tacrolimus en los primeros siete días post-trasplante renal. Se excluyeron a los trasplantados renales pediátricos, trasplantes dobles, receptores con antecedente de hepatitis, trasplantados que no se pudieron realizar biopsia renal del injerto antes del alta.

Definiciones

Función renal temprana: se definió como la evolución de la función renal durante los primeros 7 días, y se clasificó en:

- **Función óptima:** creatinina al día 7, menor de 1.5 mg/dl
- **Función demorada del injerto (FDI):** elevación de niveles de creatinina que requiere de hemodiálisis dentro de la primera semana^{9,10}

Rechazo agudo (RA): determinado por biopsia renal según la clasificación BANFF 2013¹¹.

Infección temprana postrasplante: a aquellas que cumplieron criterio clínico y/o, radiológico y/o microbiológico y que se presentaron en los primeros 30 días post-trasplante renal⁴.

Nivel de tacrolimus: se consignó de acuerdo al día que se realizó el dosaje. Para el análisis estadístico se clasificó en tres grupos de dosajes:

- **Dosaje A:** dosaje del nivel de tacrolimus entre el segundo o tercer día post-trasplante.
- **Dosaje B:** dosaje del nivel de tacrolimus cuarto o quinto día post-trasplante.
- **Dosaje C:** dosaje del nivel de tacrolimus sexto o sétimo día post-trasplante.

Se realizó la estadística descriptiva y analítica entre las variables de estudio con el paquete estadístico STATA¹⁴. En la estadística descriptiva: se evaluó las variables cuantitativas mediante la prueba Shapiro Wilk para determinar su normalidad, se las describió mediante las medias y desviación estándar, medianas y rangos intercuartílicos. Para la descripción de las variables categóricas se utilizó las frecuencias y porcentajes. En la estadística inferencial se trabajó con un 95% de confianza con un nivel de significancia estadística $p < 0,05$.

RESULTADOS

De los 36 pacientes incluidos en el estudio, la edad promedio del receptor fue 41.6 años (DE: \pm 15.4), el 53% fueron varones y tuvieron una mediana de

tiempo en lista de espera de 42 meses (RIC 14-68). Las principales etiologías de la enfermedad renal crónica fueron hipertensión arterial en 27.78% y diabetes mellitus en 8.3% (tabla 1).

Tabla 1. Características de los trasplantados.

RECEPTOR		
Demográficos	N°	%
Edad (años)		41.6 \pm 15.4
Género Masculino	19	53
Tiempo en lista de espera para trasplante(meses)		42(14-68)
Etiología de enfermedad renal	N°	%
Diabetes Mellitus	3	8,33
Hipertensión Arterial	9	27,78
Glomerulonefritis	6	16,66
Otros	6	16,66
No determinada	12	30,57
TRASPLANTE RENAL		
Aspectos generales	N°	%
Donante fallecido	28	77,78
Donante con criterio expandido	6	16,66
Terapia de inducción	35	97,22
\leq 3 incompatibilidades HLA	31	86,11
PRA = 0%	31	86,11
Función renal temprana		
PROMEDIO DEL DOSAJE DE TACROLIMUS		
Dosaje Tacrolimus (ng/ml)		8.7 \pm 3.4
Dosis diaria Tacrolimus (mg/día)		8.9 \pm 1.6
FUNCIÓN RENAL TEMPRANA		
Función renal	N°	%
Función óptima	28	77,78
Función demorada del injerto	8	22,22
BIOPSIA RENAL POST-TRASPLANTE		
Anatomía patológica	N°	%
Normal	19	52,78
Toxicidad por tacrolimus	10	27,78
Necrosis Tubular Aguda	6	16,66
Rechazo Agudo Celular IA	1	2,78
INFECCIÓN TEMPRANA POST-TRASPLANTE		
Infecciones bacterianas	N°	%
Infección tracto urinaria (ITU)	5	13,89
Infección respiratoria	1	2,78
Infección de herida operatoria	1	2,78
Gérmenes aislados (n=5) en ITU	N°	%
E. Coli sensible	3	60
E. Coli BLEE	1	20
K. Pneumoniae	1	20

HLA: antígenos leucocitarios humanos, PRA: reactividad contra panel.
BLEE: de espectro extendido.

La mayoría de donantes fueron de donante fallecido, un 16.66% tuvo criterios de donante expandido, 97.22% tuvo terapia de inducción, de estos con monoclonal el 91.43% y policlonal el 8.57%. La gran mayoría tuvo menor o igual a tres incompatibilidades HLA; así como, una reactividad contra panel de 0% (tabla 1).

Casi la quinta parte presentó función demorada del injerto. En los controles por biopsia renal, la mayoría (52.78%) no presentó lesiones. El 27.78% presentó toxicidad por ICN, necrosis tubular aguda en 16.6%,

presentándose un sólo caso de rechazo agudo celular.

La frecuencia de infecciones fue de 7 casos (19.45%), siendo la más frecuente la infección urinaria, seguida de la infección respiratoria e infección de la herida operatoria. El germen más frecuentemente aislado en la ITU fue E. Coli sensible (3/5, 60%) y E. Coli BLEE en un 20% (tabla 1).

No se encontró relación entre los dosajes de los niveles de tacrolimus y la función renal temprana (Tabla 2) ($p > 0.05$).

Tabla 2. Relación entre los niveles de tacrolimus y la función renal temprana del injerto.

DOSAJE	FUNCIÓN RENAL TEMPRANA		P
	OPTIMA	FDI	
DOSAJE A (ng/ml)	10.6 (6.3-13.7)	9.45 (6.1-18.2)	0,15
DOSAJE B (ng/ml)	7.7±(4.08)	11.9±(2.54)	0,22
DOSAJE C (ng/ml)	8.92±(2.53)	8.6±(3.95)	0,54

FDI: función demorada del injerto.

Se encontró asociación entre el nivel de tacrolimus > 12 ng/ml entre el sexto y séptimo día (DOSAJE C) y la presencia de infecciones tempranas ($p < 0.05$) (tabla 3).

Tabla 3. Niveles de tacrolimus e infección temprana.

DOSAJES	NIVELES TACROLIMUS (ng/ml)	INFECCIONES		P
		SI	NO	
DOSAJE A (día 2-3)	> 8	9	17	0,15
	> 9	9	14	0,78
	> 10	8	12	0,93
	> 11	5	12	0,17
	> 12	5	10	0,43
DOSAJE B (día 4-5)	> 8	5	1	0,3
	> 9	4	2	0,5
	> 10	4	2	0,28
	> 11	4	2	0,12
DOSAJE C (día 6-7)	> 12	4	2	0,12
	> 8	6	8	0,3
	> 9	6	8	0,9
	> 10	6	8	0,7
	> 11	4	10	0,9
	> 12	11	3	0.04 *

(*): $P < 0.05$

DISCUSIÓN

La ampliación de terapias y protocolos inmunosupresores permite una planificación personalizada del régimen inmunosupresor con la finalidad de evitar el rechazo. Pero es innegable su toxicidad e infecciones asociadas a la inmunosupresión^{7,11}.

Se ha relacionado el uso de tacrolimus con alteraciones de la función renal. En nuestro estudio, se utilizó el tacrolimus desde el primer día post-trasplante, con monitorización estrecha y continua dado el nivel terapéutico estrecho; encontramos función demorada del injerto (FDI) en 22.22%. Gavela¹² y Bazán¹³, reportaron

en 34.1% y 30% respectivamente; sin embargo, estos estudios no tomaron en cuenta los niveles de tacrolimus. Rehman⁶, encontró una FDI en 25%, similar a nuestros hallazgos.

Barraclough¹⁴, encontró que altos niveles de tacrolimus al cuarto día estaban relacionados con la FDI en una proporción 2.6 veces más. Kuypers¹⁵, también encontró que niveles elevados de tacrolimus al tercer día estuvieron relacionados a mayor tasa de FDI. En nuestro estudio no se encontró asociación entre los diferentes niveles de tacrolimus al tercer o cuarto día post-trasplante con la función renal temprana (tabla 2). Esto puede explicarse por la vigilancia y corrección tempranas de los niveles de tacrolimus.

En el estudio de Arreola-Guerra¹⁶, el nivel de tacrolimus fue directamente relacionado con eventos de rechazo agudo, los niveles mayores a 8 ng/ml fueron efectivos en disminuir los eventos adversos inmunológicos. En nuestro estudio el promedio de dosaje de tacrolimus fue de 8.7 ± 3.4 ng/ml y se presentó un sólo caso de rechazo agudo (2.7%), cifra menor a lo reportado por Hernández-Méndez¹⁷ en una serie latinoamericana (17.4%). Así mismo, se encontró 10 casos de toxicidad aguda al tacrolimus, esto podría estar relacionado al inicio temprano del tacrolimus. La nefrotoxicidad aguda se debe a una vasoconstricción arteriolar en parte debido a un desequilibrio entre la prostaglandina E2 y tromboxano A2, lo cual explicarían parcialmente nuestros casos.

Por lo que hace suponer que hay otros factores que influyen en la función renal, y no solamente los dosajes encontrados. Actualmente, hay estudios de genómica y etnicidad que evidencian cada vez más que una dosificación de tacrolimus basada en el genotipo puede mejorar los resultados clínicos. Actualmente, se ha propuesto algoritmos de dosificación que incorporan genética con datos demográficos y clínicos para permitir una dosificación de tacrolimus más precisa^{18,19}.

Durante el primer mes después de efectuar el trasplante renal, es común encontrar dos causas principales de infección: 1) infección derivada del donador hacia el receptor, y 2) complicaciones infecciosas relacionadas con la cirugía⁴. En nuestro estudio, no se tuvo infecciones derivadas del donante hacia el receptor; y en el receptor se presentó infecciones tempranas en 19.45% dadas por infección urinaria, infección respiratoria e infección de herida operatoria (Tabla 1); cifras similares a lo reportado por Patiño-López²⁰ y Mansury²¹ en 21.6% y 21% respectivamente.

En nuestro estudio se encontró que el 13.89% presentó ITU temprana, Arbelú²² reportó ITU en el periodo

temprano en 90%. Borroto²³ y Méndez²⁴, reportaron en 30,2% y 50% respectivamente episodios de infección urinaria en los tres primeros meses post-trasplante. Este período inicial es considerado crítico por la alta dosis de inmunosupresores y/o por intervención urológica reciente, el uso de sonda Foley vesical y el del tutor ureteral; como factores asociados a episodios de infección urinaria⁴.

Los principales gérmenes aislados en infecciones del tracto urinario en nuestro estudio fueron E. Coli (4/5, 80%) y K. pneumoniae (1/5, 20%). Similar hallazgo encontró Mansury²¹ con 66.1% y 25.1% respectivamente, Patiño-López²⁰ reportó 60.4% y 17% respectivamente; en nuestro medio Méndez²⁴ reportó 77% y 11% respectivamente. De tal manera que la E. Coli sigue siendo el germen más frecuente.

De los gérmenes cultivados en las infecciones urinarias la E. Coli productora de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) positivo se encontró en 20%, Patiño-López²⁰ y Méndez²⁴ reportaron E. Coli BLEE en 38% y 54.5% respectivamente; cifras mayores a nuestros hallazgos. Estos hallazgos podrían explicarse por el ajuste más temprano de la inmunosupresión y a un retiro más temprano de la sonda Foley del tutor ureteral²⁵.

En el presente estudio también se encontró una asociación significativa entre el nivel de tacrolimus (TAC) mayor a 12 ng/ml dosado entre al 7mo día post-trasplante y la presencia de infecciones tempranas al primer mes post-trasplante (Tabla 3) ($p < 0.05$). Resultados similares a los encontrados por Zegarska²⁶, quienes indican que niveles altos de tacrolimus y de su metabolito activo M-III se ha relacionado con una mayor incidencia de todo tipo de infecciones indicando que esto podría explicarse a la elevada inmunosupresión sometida en dichos pacientes.

La farmacocinética del tacrolimus (TAC) está determinada por un conjunto complejo de parámetros. Sin embargo, para la rutina clínica diaria, se necesita una estrategia de aplicación simple. Thölking²⁷ evaluó un método de cálculo simple en el que la concentración de tacrolimus (C) se divide por la dosis diaria (D). El metabolismo rápido de TAC (relación $C / D < 1.05$) se identificó como un factor de riesgo potencial para una función renal disminuida después del trasplante. En nuestro estudio se encontró en promedio de TAC en 8.7 ng/ml y el promedio de dosis diaria en 8.9 mg; por lo que el cociente sería < 1.05 y nos orientaría a regular las dosis para disminuir riesgo de alteración de la función renal; y así prevenir la nefrotoxicidad asociada tacrolimus.

En este sentido, recientemente se demostró una fuerte asociación entre el metabolismo rápido de TAC y la nefrotoxicidad, así como la infección por BK virus. Por lo tanto, la relación TAC C / D puede ayudar a los médicos de trasplantes de una manera simple para individualizar el régimen inmunosupresor²⁵. Por lo que, es necesario más investigaciones en este aspecto clínico-práctico en nuestro medio.

CONCLUSIÓN

No se encontró asociación entre la función renal temprana del injerto renal y el rechazo agudo con el nivel de Tacrolimus dentro de la primera semana. El nivel de Tacrolimus entre el 6to y 7mo día mayor a 12ng/ml se asoció a la presencia infecciones tempranas al mes post-trasplante renal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Landreneau K, Lee K, Landreneau MD. Quality of life in patients undergoing hemodialysis and renal transplantation—a meta-analytic review. *Nephrol Nurs J* 2010;37:37–44.
- Wolfe R, Ashby V, Milford E, Ojo A, Ettenger R, Agodoa L et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341(23):1725-1730. DOI: 10.1056/NEJM199912023412303
- Malvezzi P, Rostaing L. The safety of calcineurin inhibitors for kidney-transplant patients. *Expert Opinion on Drug Safety* 2015;14(10):1531-1546.
- Cortázar-Benitez L et al. Infecciones tempranas postrasplante renal. *Med Int Mex* 2015; 31: 559-566.
- Naesens M, Kuypers D, Sarwal M. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(2):481-508.
- Rehman S, Wen X, Casey MJ, Santos AH, Andreoni K. Effect of different tacrolimus levels on early outcomes after kidney transplantation. *Annals of Transplantation* 2014;19:68-75.
- Kalluri H. Current state of renal transplant immunosuppression: Present and future. *World Journal of Transplantation* 2012;2(4):51-55.
- Rubin H, Wolfson J, Benedic Cosimi A, Tolkoff-Rubin A. Infection in the renal transplant. *The American Journal of Medicine* 1981;70:405-411.
- Decruyenaere P, Decruyenaere A, Peeters P, Vermassen F. A Single-Center Comparison of 22 Competing Definitions of Delayed Graft Function After Kidney Transplantation. *Annals of Transplantation*. 2016;21:152-159.
- Haas M, Sis B, Racusen L.C., Solez K, Glotz D, Colvin R.B., et al. Banff 2013 meeting report: Inclusion of c4d negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions *Am J Transplant* 2014, 14(2):272-283.
- Baker R., Mark P., Patel R., Stevens K., Palme N. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrology* 2017; 18:174.
- Gavela Martínez Eva. Trasplante renal procedente de donantes con criterios expandidos: análisis del perfil del donante y receptor, evolución clínica y supervivencia a largo plazo. [Tesis Doctoral]. Valenci: Universidad de Valencia; 2015.
- Bazán G; Cruzalegui C; Torres A, Soto H, Sifuentes R, Gómez M y Cols.

Contribuciones de autoría: Los autores participaron en la generación, redacción y aprobación final del artículo original.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés en la publicación de este artículo.

Recibido: 06 de diciembre del 2017

Aprobado: 21 de enero del 2018

Correspondencia: Martín Gómez Luján

Dirección: Calle Coronel Inclán 525, Miraflores, Lima- Perú

Teléfono: +511-975101783.

Correo: doctormartingomez@gmail.com

Resultados clínicos de pacientes trasplantados renales de donantes con injuria renal aguda. [Abstract] XLVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología* 2017, vol 37, Sup 1: 139. <http://www.revistanefrologia.com/contenidos/pdfs/AbstratsSEN2017.pdf>

14. Barraclough K, Staats C, Johnson D, Lee K, McWhinney B, Ungerer J et al. Kidney transplant outcomes are related to tacrolimus, mycophenolic acid and prednisolone exposure in the first week. *Transplant International* 2012;25(11):1182-1193.

15. Kuypers D, de Jonge H, Naesens M, Vanrenterghem Y. A prospective, open-label, observational clinical cohort study of the association between delayed renal allograft function, tacrolimus exposure, and CYP3A5 genotype in adult recipients. *Clinical Therapeutics* 2010; 32(12):2012-2023.

16. Arreola-Guerra J.M. Serrano M, Morales-Buenrostro L, Vilatobá M, Arbelu J. Tacrolimus trough levels as a risk factor for acute rejection in renal transplant patients. *Ann Transplant* 2016; 21: 105-114. <http://www.annalsoftransplantation.com/abstract/index/idArt/895104>

17. Hernández-Méndez E. et al. Incidencia de rechazo agudo en pacientes con disfunción del injerto renal. *Rev Invest Clin* 2013;65(5):412-419.

18. Tang J.T., Andrews L.M., Van Gelder T., Shi Y.Y., van Schaik R.H.N., Wang L.L. y Cols. Pharmacogenetic aspects of the use of tacrolimus in renal transplantation: recent developments and ethnic considerations, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2016; 12:5, 555-565. DOI: 10.1517/17425255.2016.1170808

19. Provenzani A, Santeusano A, Mathis E, Notarbartolo M, Labbozzetta M, Paola Poma P et al. Pharmacogenetic considerations for optimizing tacrolimus dosing in liver and kidney transplant patients. *World J Gastroenterol* 2013; 19(48):9156-91-73.

20. Patiño-López M, Echeverri-Toro L, Bonfante-Olivares L, Atehortúa-Muñoz S, Ospina-Ospina S. Infecciones tempranas en pacientes trasplantados en un hospital de alta complejidad. *Infectio* 2017; 21(3):148-153. <http://dx.doi.org/10.22354/in.v21i3.671>

21. Mansury D, Khaledi A, Ghazvivi K, Sabbagh G, Zare H, Rokni-Hosseini M, Vasini H. Study of bacterial infections among patients receiving kidney transplant in Mashhad, Iran. *Experimental and Clinical Transplantation* 2017. DOI: 10.6002/ect.2016.031

22. Arbelú J, Soto L, Díliz H, Sierra J. Enfermedades Infecciosas en receptores de trasplantes. México: McGraw-Hill Interamericana;1998.
23. Borroto G, Barceló M, Guerrero C, Ponce P. Infecciones en el trasplante renal. Rev. Cubana Med 2002; 41(3):162-6.
24. Méndez Chacón P, Bardales Viguria F, Ardiles Aniceto A, Cervera Álvarez C, Méndez Chacón Rodríguez C, Vidalón Fernández A. Infección del tracto urinario en receptores de trasplante renal. An Fac Med. 2017; 78(1):11-6.
25. Ali Asgari A, Dadkhah F, Tara S, Argani H, Tavoosian A, Ghadian A. Early stent removal after kidney transplantation: is it possible?. Nephrourol Mon 2016;8(2):e30598. doi: 10.5812/numonthly.30598
26. Zegarska J, Hryniewiecka E, Zochowska D, Samborowska E, Jazwiec R, Borowiec A et al. Tacrolimus Metabolite M-III May Have Nephrotoxic and Myelotoxic Effects and Increase the Incidence of Infections in Kidney Transplant Recipients. Transpl Proc 2016;48(5):1539-1542.
27. Thölking G, Ulrich Gerth H, Schuette-Nuetgen K, Reuter S. Influence of tacrolimus metabolism rate on renal function after solid organ transplantation. World J Transplant 2017; 24, 7(1): 26-33.

Consulte la Versión Electrónica de la Revista:
**Facultad de Medicina Humana
Universidad Ricardo Palma**

<http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

