



Experiencia con la formulación de tacrolimus en gránulos en niños con trasplante hepático.

E. Frauca , L. Hierro , A. De la Vega , G. Muñoz-Bartolo , C. Camarena , M. López-Santamaría , P. Jara , MC. Díaz
Servicio de Hepatología y Trasplante, Dep. de Radiología, Servicio de Cirugía de Trasplante.
Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

Ventajas tacrolimus granulado (sobres 0,2 y 1 mgr)

- **Dosificación más precisa** (evita manipulaciones y posibles errores dosificación) en **pacientes que no son capaces ingerir cápsulas.**
- **Evitar riesgos soluciones tacrolimus preparadas extemporáneamente** (inestabilidad , errores preparación etc)
- Permitir **dosificación más ajustada** (sobres de 0,2 mg frente a cápsulas de 0,5 mg).
 - **Niños con peso bajo**
 - **Pacientes necesitan dosis bajas** (asociación fármacos inhiben CYP3A5)
- **Eficacia y perfil de seguridad similares a otras presentaciones de tacrolimus**

No es bioequivalente a TAC cápsulas → individuos sanos el AUC tras una dosis única de TAC gránulos fue un **18% superior** a TAC cápsulas.

Aprobado Comisión Europea en Mayo 2009

Pacientes

Excluidos 24 trasplantes 12
combinados / 4 ReTH / 8 cápsulas.

- 50 pacientes con primer TH aislado (10/06/2011 → 09/01/2014)
 - Edad : **16,55 meses** (5,4 – 16,5 meses)
 - Peso : **8,75 kg** (5,2 – 50 kg)
- Seguimiento (mediana) : **6 meses** (0,5-31 m)

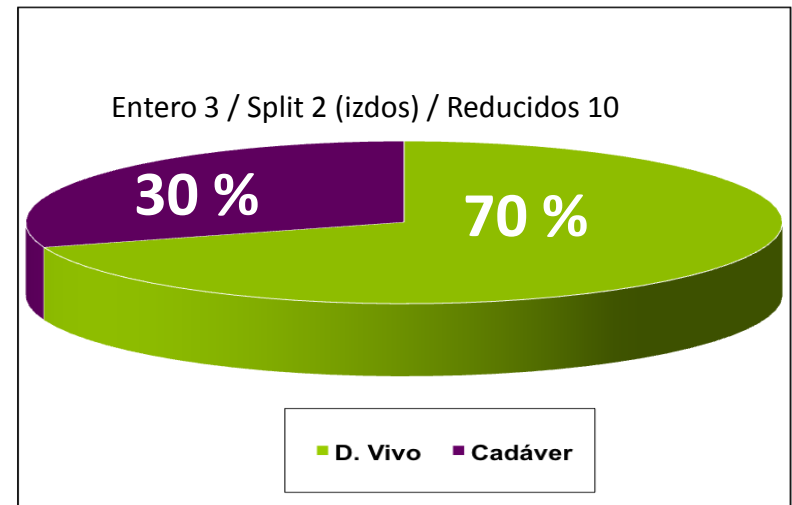
Indicación TH

AVBEH : 25 (50%)
Tumores : 6 (12%)
Cirrosis “criptogénicas”: 5 (10%)
S. Alagille : 3 (6%)
CIFP : 3 (6%)
FHA : 3 (6%)
Metabólicas sin cirrosis : 4 (8%)
Metabólicas con cirrosis : 1 (2%)

Anastomosis biliar

Y Roux : nueva 27 / antigua 22

Colédoco-colédoco 1



Tipos de injerto

Protocolo IS (HU. La Paz)

- TACROLIMUS

- Dosis inicio 0,3 mgr/kg/día/12h
- Niveles valle
 - 0-15d : 15 ng/ml (10-20)
 - Sem 3ª-4ª : 12 ng/ml (10-15)
 - Meses 2º y 3º: 10 ng/ml (5-10)
 - >mes 3º: 8 ng/ml (5-10)

ESTEROIDES

- **Descenso y conversión días alternos**

Reperusión 10 mgr/kg

1ª semana : 2 mgr/kg/día

2ª semana : 1 mgr/kg/día

3ª semana : 0,75 mgr/kg/día

4ª semana : 0,5 mgr/kg/día

5ª-12ª semana : 0,25 mgr/kg/día

3º-6º mes : pauta a días alternos (4 mgrs / 48 h)

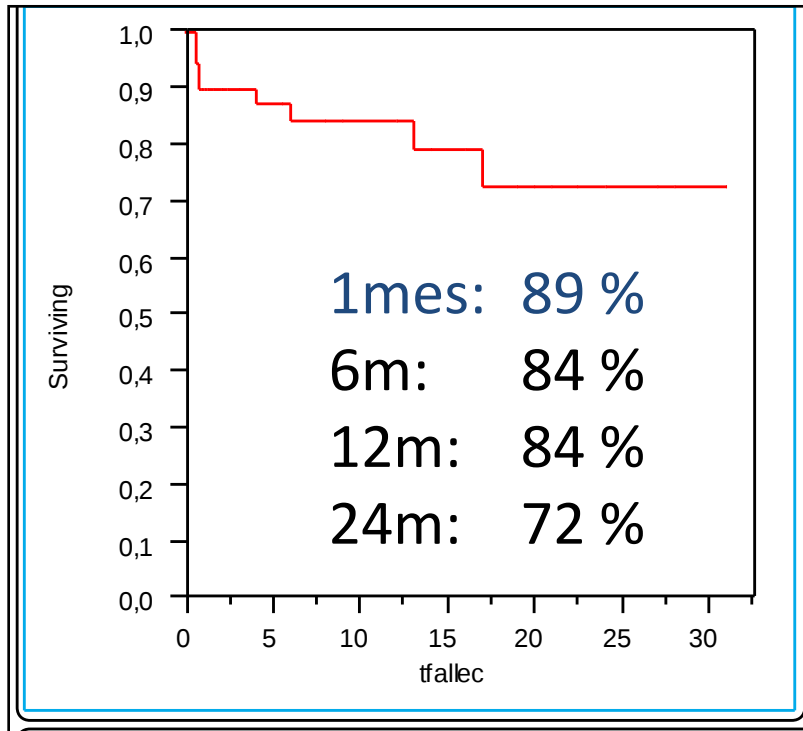
Largo plazo

PRED: 4 mg cada 48 horas

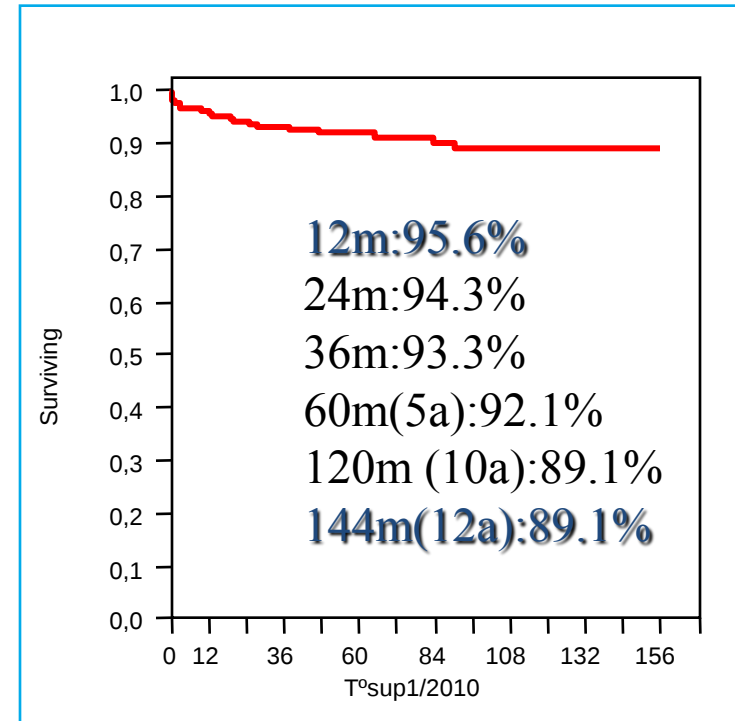
Basiliximab : 2 dosis de 12 mgr/m² (días 1 y 4 postTH)

Supervivencia paciente

LaPaz 2011-2013 n= 50



LaPaz 1997-1/2010 n= 261



4 complicaciones inmediatas (primeras 3 sem. Post-TH)

- 3 situación muy grave pre-TH (CIP , Vent. Mec. , HF) , 1 urg.0
- 1 situación standard
- TAH → embolectomía → Sepsis/SDRA → FMO

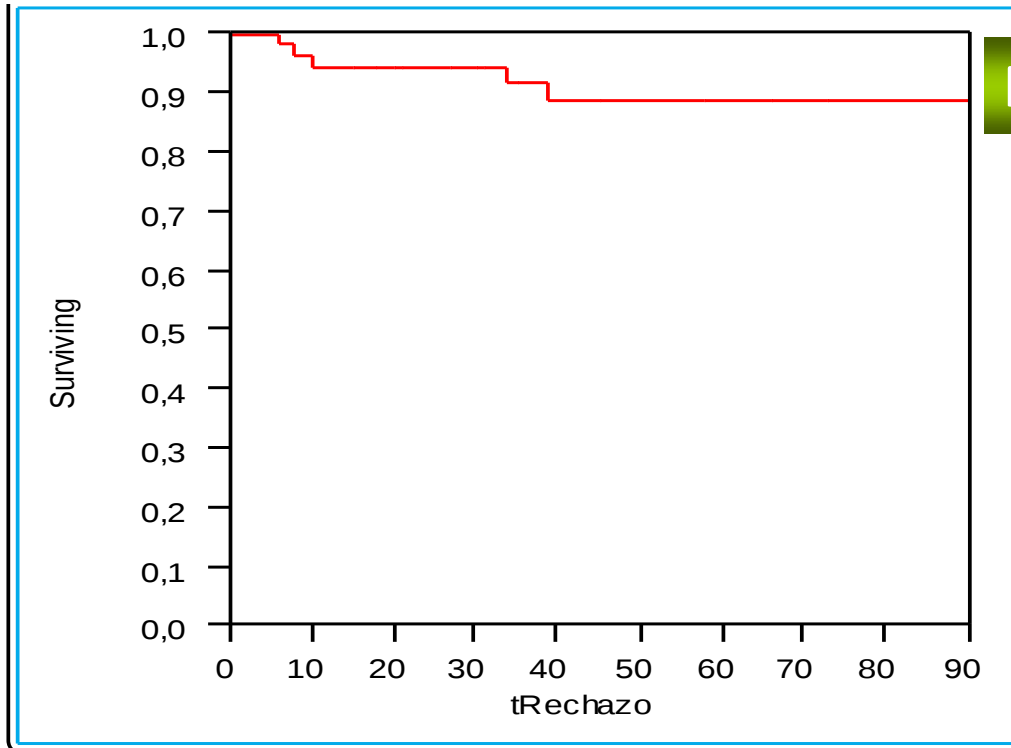
Fallecen 9 pacientes

2 recidivas tumorales (4 m. y 7 m. Post-TH)

3 complicaciones medio/largo plazo post-TH

- 6 m. Absceso superficie de corte → cirugía Sepsis Pseudomona Poli-R
- 13 m. Obstrucción intestinal → retraso Interv. Q→ neccrosis intestinal → FMO
- 17 m. Rechazo crónico (1 m. lista de espera) → Insuf hepática → Sepsis (enterobacter cloacae)

Rechazo



RA : 11,15%

-RA mod. Bolos + MMF

-RA lig. Bolos

-RA lig. No tto.

- 2 Sospecha . Bolos .

Rechazo crónico: n 2

- 1 Re-TH

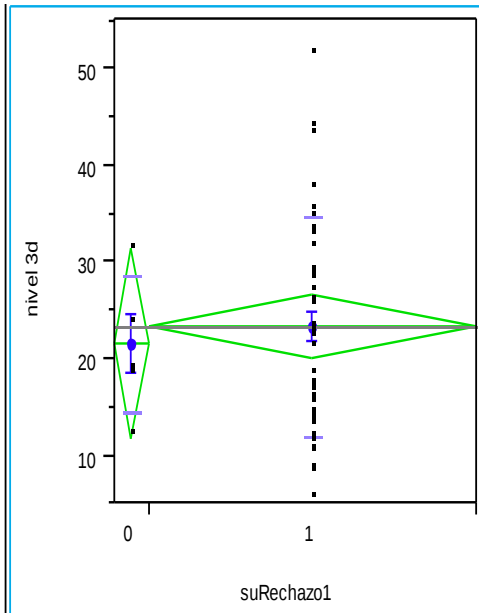
- 1 Fallece en lista

• **Retrasplante** 4 pacientes → **8 %**

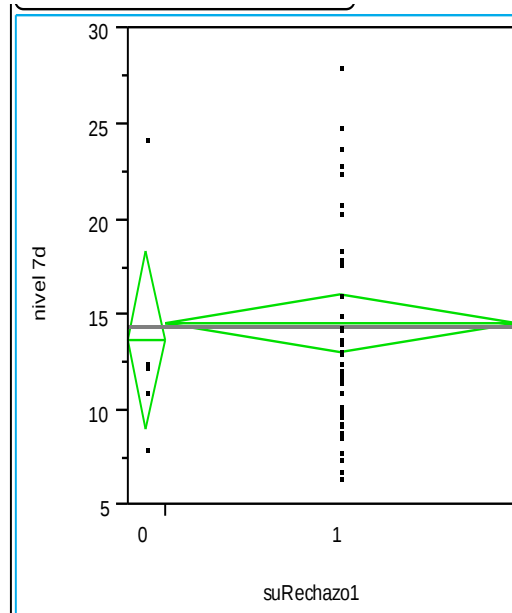
- Trombosis AH (retrasplante 25 d.)
- Trombosis portal (retrasplante 11 d.)
- Fracaso del injerto
 - “small for size” (0,8 % ratio peso injerto / peso receptor)
- Rechazo crónico (retrasplante 12 m.)
- **Sobreviven 4/4**

Rechazo/Nivel TAC

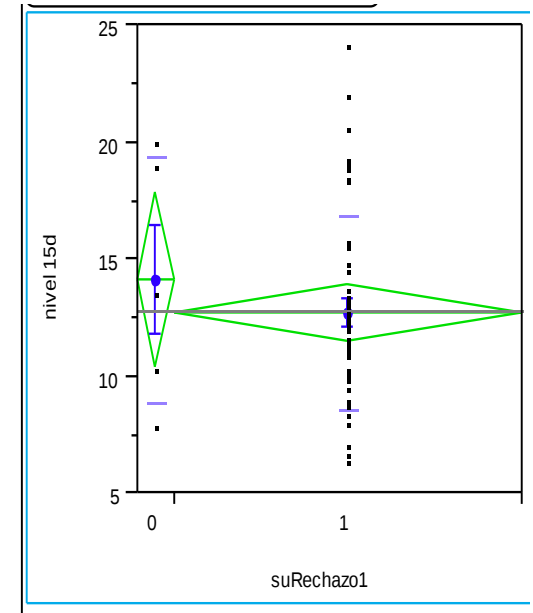
Nivel TAC día 3
Rechazo : NS



Nivel TAC día 7
Rechazo : NS



Nivel TAC día 15
Rechazo : NS



Infección

VIRALES

– SLP → 1 / 50 (2%)

- 10 m. Post-TH / Rituximab + susp. Tac → resuelve

– VEB → 61 % viremia +

- 44 % con viremia > 20.000 cop/ml
- 26,4% se redujo nivel TAC

- CMV

12 % infección CMV (6/50) (PCR ó antigenemia +)

2 % enfermedad (1/50) (respiratoria leve, trombopenia)

• **Gripe A : 1 caso**

• **VRS : 1 caso**

BACTERIANAS / FÚNGICAS

– Ninguna → 23 niños (46 %)

–1 → 16 niños (1 patología biliar)

–2 → 3 niños (2 QT ; 1 patología biliar)

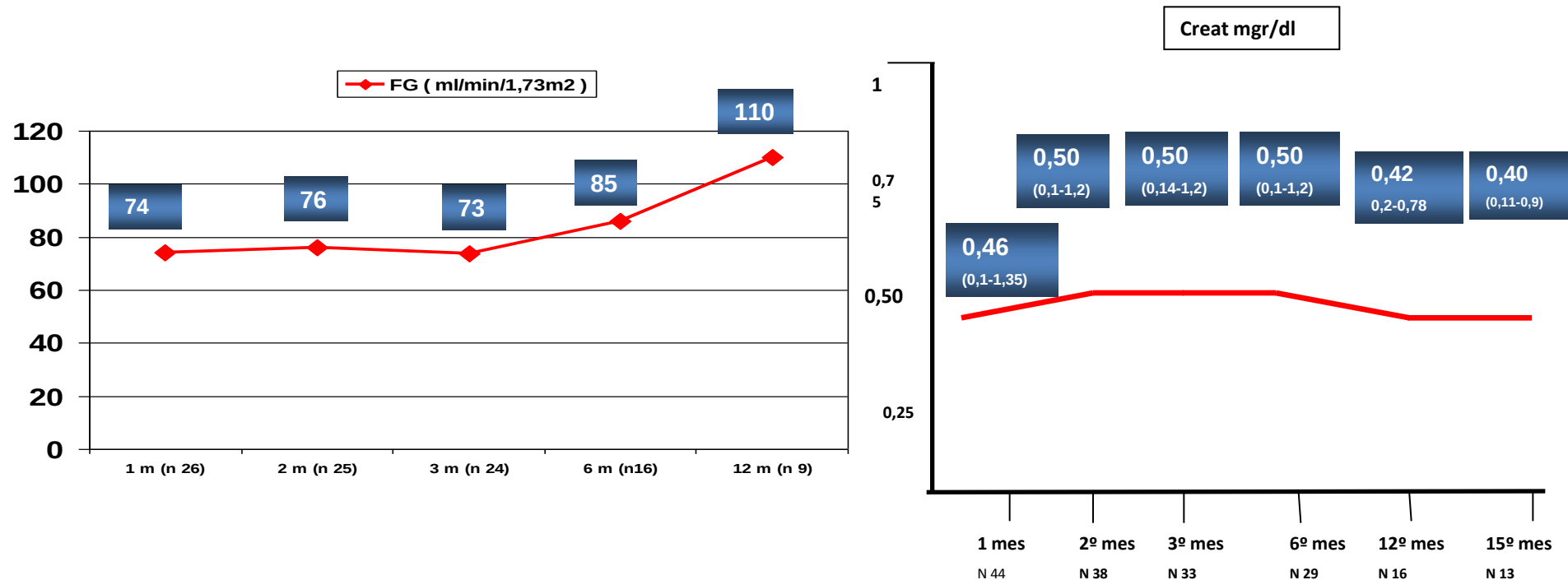
–3 → 5 niños (4 patología biliar)

–4 → 3 niños (1QT ; 1 patología biliar)

–5 → 1 niño (patología biliar)

Función renal

Post-trasplante inmediato (< 1 mes) : **14%** (7/50) precisaron **depuración extra-renal**



Pacientes con > 1 mes seguim.(n 40)

Acidosis 67%

Hipo-Mg 35%

HTA 12,5%

Cambios IS

- **Sustitución Tacrolimus : 5 pacientes**

- 1 Anemia Hemolítica Coombs (-) + Hipertrofia VI leve → CyA + MMF (31 d. posTH)
- 1 Hipertrofia concéntrica VI moderada (no obstr) → CyA (31 d. posTH)
- 1 Hipertrofia bi-ventricular → CyA (5,5 meses posTH)
 - Bronconeumonía VRS + Stenotroph.
 - 4 colaterales sistem-pulmonares origen aórtico → emboliz + propranolol
- 1 S. QT largo leve → CyA (3 m. posTH)
 - Cardiopatía previa (atresia pulmonar, colaterales sistem-pulm., C IV)
- 1 Recaida tumoral (→ SRL)

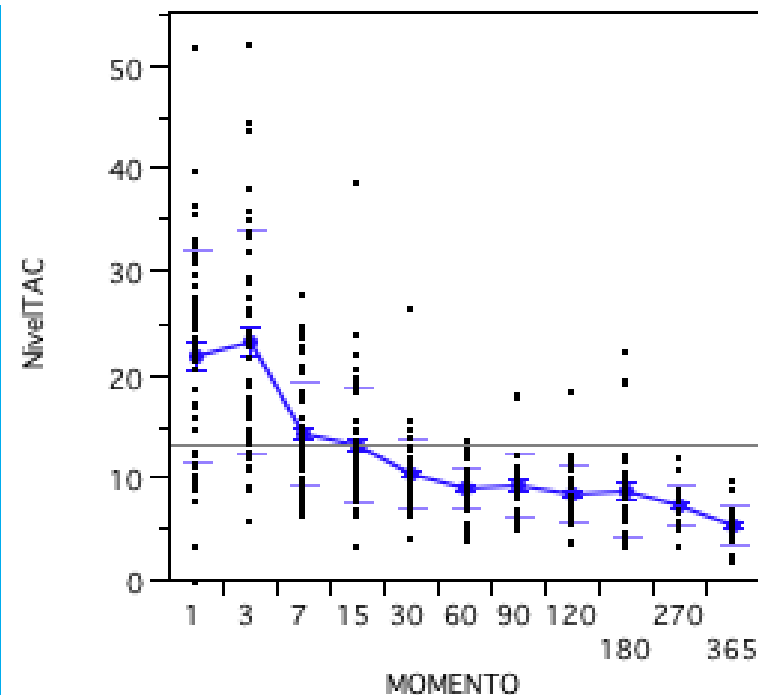
- **Retirada tacrolimus (temporal)**

- 1 SLP (retirada 22 días, reinicio por RA)

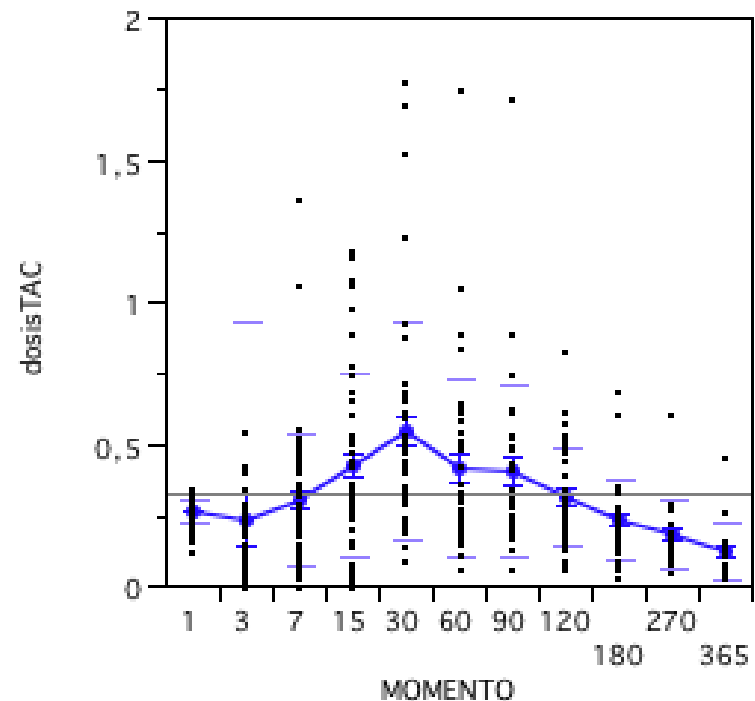
- **MMF**

- 2 Rechazos agudos
- 1 Rechazo crónico (+SRL)
- 1 disfunción hepática (antec. FHA anti-LKM)
- 1 anemia hemolítica + hipertrofia leve VI (+CyA)
- 1 disfunción renal

Nivel Tac



Dosis Tac



	Día 1	Día 3	Día 7	15 d	30 d	60 d	90 d	4m	6m	9m	12m
Dosis	0,26	0,23	0,3	0,42	0,54	0,41	0,40	0,31	0,22	0,17	0,12
Nivel	21,94	23,14	14,4	13,2	10,2	8,91	9,35	8,50	8,78	7,31	5,46

15 ng/ml (10-20)

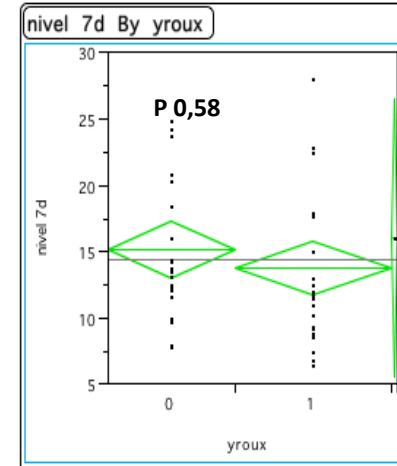
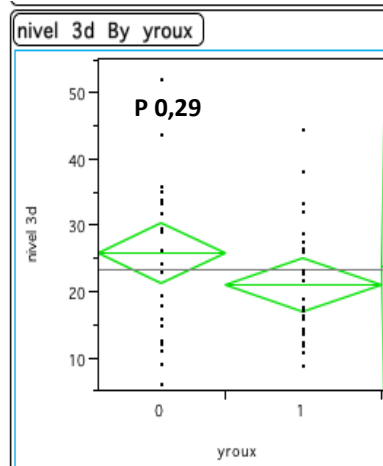
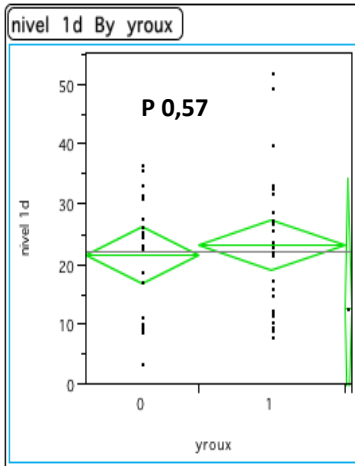
12 ng/ml (10-15)

10 ng/ml (5-10)

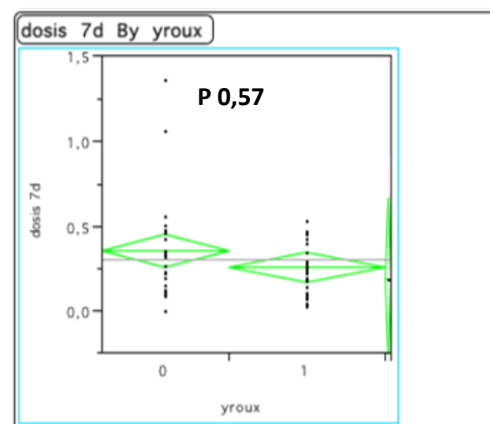
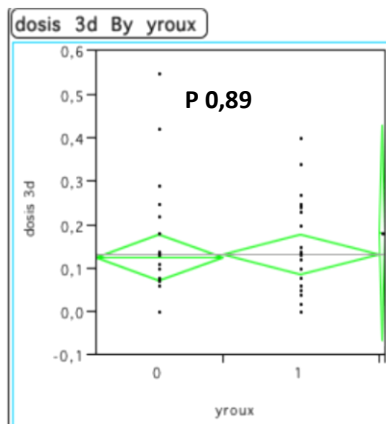
8 ng/ml (5-10)

72 % pacientes (36/50) suspendió 1 ó más dosis de Tacroilimus durante primera semana post-TH

Nivel según Y Roux antigua(0) o nueva(1)



Dosis según Y Roux antigua(0) o nueva(1)



	Cápsulas /Suspensión	Gránulos	p
n	51	50	
Edad (meses)	21,6	16,5	
Peso (kg)	10	8,7	
Donantes V/C	27 / 24	35 / 15	P = 0,07
Fallecen	3 / 51	9 / 50	P = 0,07
Re-TH	4 / 51	4 / 50	NS
IS (anti-IL2)	41 /48	47 / 50	NS
Rechazo	8 / 47	5 / 50	NS
SLP	1 / 51	1 / 50	NS
TAH	5 / 51	4 / 50	NS

Conclusiones

Tacrolimus en gránulos pacientes “de novo”

- Eficacia (incidencia RA / RC) y perfil de seguridad similares a otras formulaciones de tacrolimus
- La dosis de inicio recomendada alcanza niveles por encima de los deseados en un alto porcentaje de pacientes.
- Dosis de inicio pendiente de definir (0,15-0,2 mgr/kg/día)