



	Realizado p/	Revisado p/	Aprobado p/
Nombre	Jimena Cabrera, Rossana Codero, Mariana Seija	Marcelo Nin	
Cargo	Ex asistente – IMAE Trasplante renal	Prof. Agdo Trasplante rena,	
Firma			
Fecha	1.3.2018		

1. Objetivo

Recomendaciones para el tratamiento inmunomodulador de mantenimiento

2. Alcance

Todos los pacientes con trasplante renal

3. Siglas/Abreviaturas – Fármacos

ICN: inhibidor de la calcineurina

MMF: micofenolato mofetilo

RA: rechazo agudo

IS: inmunosupresión

4. Definiciones

5. La terapia inmunosupresora de mantenimiento tiene como objetivo la reducción del riesgo de Rechazo Agudo (RA). Si bien el riesgo es mayor en el período inmediato, la mayoría de los planes actuales mantienen la inmunosupresión de por vida, en base a una asociación de drogas. La asociación de varios inmunosupresores logra reducir sus efectos adversos, al tiempo que mantiene o potencia la eficacia de cada uno por separado. Además, en la elección del plan de IS, se busca optimizar la función renal a largo plazo, para lo que es fundamental evitar episodios de rechazo, así como los efectos nefrotóxicos de las mismas drogas, ej anticalcineurínicos. La elección del plan IS debe tener en cuenta las características del receptor, del donante, de la evolución post trasplante inmediato y también a largo plazo, por ejemplo la aparición de nefrotoxicidad y/o complicaciones infecciosas, cardiovasculares o neoplásicas

6. Responsable

Nefrólogo de Unidad de Trasplante y/o nefrólogo de guardia

7. RRHH

Equipo docente/asistencial. Prof Agdo, Prof Adjo, Asistentes, Residentes/Posgrados. Nefrologo Trasplante

8. Descripción

1: Se recomienda iniciar la IS con tres fármacos asociados: anticalcineurínicos (ICN), antiproliferativo (MMF) y



esteroides (1B)

2: Se sugiere que el ICN se inicie el día 0 del TR (2B)

3. Se sugiere que el ICN de elección sea el Tacrolimus (2B)

4, Se sugiere asociar micofenolato mofetilo MMF como antiproliferativo de elección (2B).

5. Protocolo básico de inmunosupresión de mantenimiento: se realizará triple terapia en base a:

- **Micofenolato mofetilo 1 g c/ 12 hs (o Micofenolato sódico 720 mg c/12 hs) v/oral**
- **Tacrolimus 0.15-0.2 mg/kg/día en 2 dosis y luego ajustar según niveles (primera dosis D0)**
 - Hasta 3° mes: objetivo valle 10 - 12 ng/ml.
 - Luego del 3° mes: objetivo valle 8 a 10 ng/ml.
 - Luego del primer año se realizará en forme individualizada según riesgo inmunológico.
- **Prednisona vía oral 1 mg/kg/día (Día 2 – 7)**
 - 0.5 mg/kg/día (D7 – D14).
 - Luego descender 0.1 mg/kg/día por semana hasta 0.1 mg/kg/día al D45

6. Protocolo insuficiencia renal de inicio: Si un paciente de este grupo no recupera función renal en los plazos previstos (anuria/oligoanuria) y/o mala perfusión por Centellograma o Ecodoppler (IRI).

- Descender ICN (con nivel valle objetivo 8 ng/ml, sin minimización) e iniciar Timoglobulina o ATG (ver Capítulo 1, inducción en Protocolo de Alto riesgo). Luego de finalizar Timoglobulina o ATG, los niveles valle objetivos de Tacrolimus serán como en el protocolo básico.
- Dosis máxima de Timoglobulina 7.5 mg/kg y de ATG 15 mg/kg.

7. En caso de nefropatía IgA, se realizará un descenso lento (5 mg semanal) de la Prednisona en los primeros 3 meses para disminuir la incidencia de recidiva. (2C)

8. En un paciente con antecedente de neoplasia, se podría plantear iniciar con inhibidores de mTOR o conversión a inhibidores de mTOR (Everolimus), en sustitución de ICN, de inicio o al 3°- 6° mes si no ha ocurrido rechazo, no presenta proteinuria significativa (mayor de 0.5 g/d) ni disfunción renal (FGe mayor a 40 ml/min/1.73 m²) ni evidencias histológicas de rechazo subclínico. Everolimus 2.5 mg c/12 hs, a ajustar según nivel valle objetivo de 4 – 7 ng/ml. Si se decide asociar inhibidores de mTOR e ICN, se suspende MMF.

9. En caso de deseo concepcional, se explicarán los riesgos individualizados y se realizará interconsulta con Policlínica de alto riesgo obstétrico. Se recomienda el embarazo luego del primer año, con función renal estable (idealmente creatinina sérica < 1.5 mg/dl, sin proteinuria) y sin episodios de rechazo. Se recomienda el embarazo programado que permita el cambio de la inmunosupresión previs.

- Se recomienda la sustitución de micofenolato por Azatioprina.
- Se recomienda la suspensión de inhibidores de la enzima conversora de Angiotensina.
- Se recomienda control estricto en los siguientes 3 meses para despistar rechazo luego del cambio de la inmunosupresión

10. Cambio de Protocolo de mantenimiento en caso de neoplasia post-trasplante. Se recomienda: suspensión progresiva de MMF. Sustitución progresiva de ICN o asociación de everolimus-ICN.



- Niveles plasmáticos objetivo de Everolimus (valle): 3-6 ng/ml
- Si está previsto tratamiento quirúrgico del neoplasma diferir la incorporación de inhibidores de mTOR hasta 14 días del postoperatorio.
- Se recomienda en cada control solicitar perfil lipídico, glicemia y examen de orina para monitorización de efectos adversos del Everolimus

Bibliografía (INCOMPLETA Y SIN ORDENAR)

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. [KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients](#). Am J Transplant. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155
2. Heemann U, Abramowicz D, Spasovski G, Vanholder R; European Renal Best Practice Work Group on Kidney Transplantation Best eur [Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes \(KDIGO\) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice \(ERBP\) position statement](#). Nephrol Dial Transplant. 2011 Jul;26(7):2099-106.
3. Guías clínicas. Sociedad Chilena de Trasplante. Editor M Uribe Maturana, Santiago, Chile, 2010.
4. [Ekberg H¹, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze P, Halloran PF; ELITE-Symphony Study](#). Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. [N Engl J Med](#). 2007 Dec 20;357(25):2562-75.
5. Webster AC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients (Review), Copy right© 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons , Ltd.
6. Ekberg H, Bernaconi H, Tedesco-Silva S et al. Calcineurin Inhibitor Minimization in the Symphony Study: Observational Results 3 Years after Transplantation. American Journal of Transplantation 2009; 9: 1876- 1885
7. Lehner F, Budde K, Zeier M, Wüthrich RP, Reinke P, Eisenberger U, Mühlfeld A, Arns W, Stahl R, Heller K, Witzke O, Wolters HH, Suwelack B, Klehr HU, Stangl M, Hauser IA, Nadalin S, Porstner M, May C, Paulus EM, Sommerer C; ZEUS Study Investigators. [Efficacy and safety of conversion from cyclosporine to everolimus in living-donor kidney transplant recipients: an analysis from the ZEUS study](#). Transpl Int. 2014 Nov;27(11):1192-204
8. Budde K, Lehner F, Sommerer C, Arns W, Reinke P, Eisenberger U, Wüthrich RP, Scheidl S, May C, Paulus EM, Mühlfeld A, Wolters HH, Pressmar K, Stahl R, Witzke O; ZEUS Study Investigators. [Conversion from cyclosporine to everolimus at 4.5 months posttransplant: 3-year results from the random-](#)



- [ized ZEUS study](#). Am J Transplant. 2012 Jun;12(6):1528-40. Erratum in: Am J Transplant. 2012 Nov;12(11):3165.
9. Budde K, Rath T, Sommerer C, Haller H, Reinke P, Witzke O, Suwelack B, Baeumer D, May C, Porstner M, Arns W. [Renal, efficacy and safety outcomes following late conversion of kidney transplant patients from calcineurin inhibitor therapy to everolimus: the randomized APOLLO study](#). Clin Nephrol. 2015 Jan;83(1):11-21.
 10. Hernández D, Martínez D, Gutiérrez D y col. Evidencias clínicas sobre el uso de los fármacos anti-mTOR en el trasplante renal. Nefrología 31:27-34, 2011.
 11. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, Wolfe RA, Agodoa LY, Kaplan B. [Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection](#). Transplantation. 2000 Jun 15;69(11):2405-9
 12. Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. Transplantation. 2009 Mar 27;87(6):785-94.
 13. Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. Transplantation. 2009 Mar 27;87(6):785-94.
 14. [Maripuri S, Kasiske BL](#). The role of mycophenolate mofetil in kidney transplantation revisited. [Transplant Rev \(Orlando\)](#). 2014 Jan;28(1):26-31.
 15. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vítko S, Hugo C, Demirbas A, Acevedo RR, Grinyó J, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze P, Halloran P. [Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation](#). Am J Transplant. 2009 Aug;9(8):1876-85
 16. [Mathis AS, Egloff G, Ghin HL](#). Calcineurin inhibitor sparing strategies in renal transplantation, part one: Late sparing strategies. [World J Transplant](#). 2014 Jun 24;4(2):57-80.
 17. Guba M, Pratschke J, Hugo C, Krämer BK, Pascher A, Pressmar K, Hakenberg O, Fischereder M, Brockmann J, Andrassy J, Banas B, Jauch KW; SMART-StudyGroup. [Early conversion to a sirolimus-based, calcineurin-inhibitor-free immunosuppression in the SMART trial: observational results at 24 and 36 months after transplantation](#). Transpl Int. 2012 Apr;25(4):416-23
 18. Bunnapradist S and Vincenti F. To convert or not to convert: lessons from the CONVERT trial. Nature Rev Nephrol 5: 371-373, 2009.
 19. Pascual J, Srinivas T, Chadban S, et al. TRANSFORM: a novel study design to evaluate the effect of everolimus on long-term outcomes after kidney transplantation. Open Access J Clin Trials. 6:45-54, 2014.



20. Pascual J, Royuela A, Galeano C. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transp* 27:825-32, 2012.
21. Ali AK, Guo J, Ahn H, Shuster J. Outcomes of Late Corticosteroid Withdrawal after Renal Transplantation in Patients Exposed to Tacrolimus and/or Mycophenolate Mofetil: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Org Transplant Med* 2011;vol 2 (4)
22. Zhang X, Huang H, Hans S, Fu S, Wang L. Is it safe to withdraw steroids within seven days of renal transplantation? *Clin Transplant* 2013;27:1-8

Versión	Fecha	Modificaciones	Aprobado p/
001	11. jun. 2018	Protocolo inicial	