



	Realizado p/	Revisado p/	Aprobado p/
Nombre	Rossana Astesiano	Marcelo NIn	
Cargo	Nefrólogo – IMAE Trasplante renal	Prof. Agdo Trasplante rena,	
Firma			
Fecha	1.3.2018		

### 1. Objetivo

Recomendaciones para el tratamiento inmunomodulador de inicio.

### 2. Alcance

Todos los pacientes con trasplante renal

### 3. Siglas/Abreviaturas – Fármacos

### 4. Definiciones

1. **Terapia de inducción:** terapia de inmunosupresión específica que incluye agentes biológicos administrada al momento del trasplante y que tiene como objetivo disminuir el aloreconocimiento para prevenir el rechazo agudo.
2. **Donante criterio expandido:** se definirá donante de criterio expandido como aquel donante cuya edad es mayor de 60 años o edad entre 50 y 60 años con 2 factores de riesgo cardiovascular y/o muerte de causa vascular.
3. **Donante óptimo:** se definirá como donante óptimo aquel donante que no cumple con la definición de donante de criterio expandido.
4. **Insuficiencia renal de inicio:** insuficiencia renal con sustrato histológico la injuria por isquemia- reperusión y que requiere diálisis en la primer semana.

### 5. Responsable

Nefrólogo de Unidad de Trasplante y/o nefrólogo de guardia

### 6. RRHH

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

### 7. Descripción

1. **La asociación de varios inmunosupresores logra reducir el riesgo de rechazo, sus efectos adversos, al tiempo que mantiene o potencia la eficacia de cada uno por separado. (1B)**
2. **La indicación de terapia de inducción se basará en el riesgo inmunológico, vascular, de insuficiencia renal de inicio, neoplásico e infeccioso. (2C)**
3. **La selección de la terapia de inducción se realizará en forma individualizada. (2C)** A continuación se describirán diferentes categorías de riesgo que intentan ser una guía para el médico al momento de la selección.
4. **El riesgo inmunológico se divide en bajo, moderado o alto riesgo como se observa en la tabla 1.(2B)**
5. **El riesgo vascular se define como por la presencia de diabetes y/o daño vascular demostrado (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular). Considerar la presencia de uno o más factores de riesgo (2C)**



6. Para un paciente con bajo riesgo inmunológico se realizará triple terapia en base a metilprednisolona, tacrolimus y miofenolato. Será opcional realizar inducción con antagonistas del receptor de la IL-2 como el Basiliximab.
7. Los pacientes de riesgo de riesgo inmunológico moderado se realizará triple terapia en base a metilprednisolona, tacrolimus y miofenolato e inducción con antagonistas del receptor de la IL-2 como el Basiliximab o Timoglobulina
8. Los pacientes de riesgo de riesgo inmunológico alto se realizará triple terapia en base a metilprednisolona, tacrolimus y miofenolato e inducción con Timoglobulina
  1. Se administrará Timoglobulina a dosis de 1 a 1.5 mg/kg/dosis en infusión con solución salina al 0.9% en volumen de 400 cc por una vena de gran calibre ( vía venosa central o fístula arteriovenosa). Se administrará previo a la infusión premedicación con Clorfeniramina maleato 10 mg, Hidrocortisona 100 mg y Dipirona 1 g. La primera dosis se inicia en el intraoperatorio, se ajustará la velocidad de infusión de forma tal que al momento del declampeo se haya administrado al menos el 50% de la dosis. El tiempo de infusión no será menor a 4 horas.
  2. La dosis acumulada será de 6 a 7.5 mg/kg. La dosis diaria se adecuará al monitoreo de linfocitos y plaquetas. Se diferirá la dosis si el recuento linfocitario < 100 células/cc<sup>3</sup> o recuento plaquetario < 80.000 células/cc<sup>3</sup>. Se disminuirá la dosis si el recuento linfocitario 100-150 células/cc<sup>3</sup> o recuento plaquetario entre 80.000 -100.000 células/cc<sup>3</sup>
9. Los pacientes de riesgo vascular se realizará inducción con Basiliximab o Timoglobulina, con el objetivo de minimización de corticoides. Recibirán Metilprednisolona 500 mg día 0 y día 1. Continuando con Prednisona 0.5b mg/kg/día a partir del día 2.
10. Los pacientes con insuficiencia renal de inicio se realizará inducción con Timoglobulina. De presentar recuperación funcional se podrá suspender alcanzando una dosis de 4 mg/kg. Se iniciará la dosis de Tacrolimus a 0.15 mg/kg/día en 2 dosis. (2C)
11. Se recomienda iniciarla terapia de inducción en el momento peritrasplante (1A)
12. Se recomienda en pacientes con anticuerpos donante específico terapia de desensibilización peritrasplante sumado al tratamiento de inducción de alto riesgo inmunológico. El objetivo de la terapia de desensibilización es el aclaramiento, neutralización y dismunición de la producción de los anticuerpos circulantes. Se realizará:
  1. Gamaglobulinas polivalentes 0.4g/kg/dosis con una dosis acumulada de 2g/kg que se iniciará en el peritrasplante (pre o post-operatorio inmediato).
  2. Recambios plasmáticos terapéuticos a dosis de al menos 200 ml/kg, que se iniciará en el postoperatorio una vez que el riesgo de sangrado sea mínimo.
  3. Rituximab a dosis de 375 mg/kg en una única dosis. Se administrará en un volumen de al menos 500 cc de solución salina al 0.9%. Iniciando con un ritmo de infusión de 50 mg/hora que se puede aumentar a 100 mg/hora de no presentar efectos adversos. Se administrará premedicación con Metilprednisolona 100 mmg o Hidrocortisona 500 mg , Clorfeniramina maleato 10 mg y Dipirona 1 g.
13. Ver capítulo de profilaxis.



**Tabla 1. Riesgo inmunológico**

Bajo	Moderado	Alto
1º trasplante renal > 35 años No sensibilizado Donante óptimo Bajo riesgo Insuficiencia renal de inicio. < 4 incompatibilidades 0 incompatibilidad en el DR	Edad entre 20- 35 años  PRA 0-20%  Incompatibilidad en el DR $\leq 1$  Eventos sensibilizantes: <ul style="list-style-type: none"><li>▶ embarazos</li><li>▶ transfusiones</li></ul> * la sumatoria de los diferentes criterios que definen riesgo intermedio pueden determinar que el paciente presente un alto riesgo inmunológico	Trasplantes previos (renal u otro órganos sólido)  Edad < 20 años  Raza negra  Insuficiencia renal de inicio  Riesgo de insuficiencia renal de inicio: tiempo de isquemia frío > 18 horas y/o donante criterio expandido.  PRA > 20%  Screening de anticuerpos anti- HLA (+) clase I y/o clase II  Incompatibilidades 2 en DR  Incompatibilidades > 4



**Tabla 2. Tratamiento inmunosupresor según grupo de riesgo inmunológico**

Bajo	Moderado	Alto
<p>Metilprednisolona 500 mg en 100 cc de SF a pasar en 40 minutos por vía venosa periférica</p> <p>día 0 : preoperatorio</p> <p>día 1</p> <p>Continuando con Prednisona 1 mg/kg/día a día 2.</p> <p>Micofenolato que se iniciará en el postoperatorio 1 g v.o cada 12 horas</p> <p>Tacrolimus 0.2 mg/k/día en 2 dosis cada 12 horas, pudiendo iniciarse en el preoperatorio.</p>	<p>Metilprednisolona 500 mg en 100 cc de SF a pasar en 40 minutos por vía venosa periférica</p> <p>día 0 : preoperatorio</p> <p>día 1</p> <p>Continuando con Prednisona 1 mg/kg/día a día 2.</p> <p>Micofenolato que se iniciará en el postoperatorio 1 g v.o cada 12 horas o 500 mg cada 12 horas en caso de usar Timoglobulina</p> <p>Tacrolimus 0.2 mg/k/día en 2 dosis cada 12 horas, pudiendo iniciarse en el preoperatorio.</p>	<p>Metilprednisolona 500 mg en 100 cc de SF a pasar en 40 minutos por vía venosa periférica</p> <p>día 0 : preoperatorio</p> <p>día 1</p> <p>Continuando con Prednisona 1 mg/kg/día a día 2.</p> <p>Micofenolato que se iniciará en el postoperatorio 0.5 g v.o cada 12 horas mientras se encuentre en tratamiento con Timoglobulina luego de suspendida la misma. se continuará con micofenolato mofetilo a dosis de 1 g cada 12 horas.</p> <p>Tacrolimus 0.2 mg/k/día en 2 dosis cada 12 horas, pudiendo iniciarse en el preoperatorio. ( Excepto en insuficiencia renal de inicio, ver texto)</p>
<p><i>* es opcional la inducción con anticuerpos anti receptor del IL-2. Basiliximab</i></p>	<p>Se realizará inducción con Timoglobulina o Basiliximab.</p> <p>Basiliximab 20 mg en 100 cc de SF a pasar en 30 minutos intraoperatorio por vía venosa periférica en el día 0 y día 4.</p>	<p>Se realizará inducción con Timoglobulina</p> <p>Timoglobulina 1 a 1.5 mg/kg día 0 en el intraoperatorio.</p> <p>Se completará dosis acumulada en los días subsiguientes de 6 a 7.5 mg/kg.</p>

## 8. Registros

Historia clínica, Historia Trasplante, Planilla indicaciones, Resumen Egreso.

## 9. Anexos



## 10. Bibliografía

(Abramowicz et al., 2009; Ac et al., 2014; Cecka, Reed, & Zachary, 2015; *Chapter 7: Transplantation. USRDS*, 2015; Cibrik & Castillo, 2006; Cole, Johnston, Rose, & Gill, 2002; Date, Date, Date, & Article, 2016; Gralla, Cn, Je, & Ac, 2014; Hellemans, Hazzan, & Durand, 2015; Jordan, Choi, Kahwaji, & Vo, 2016b, 2016a; Macklin, Morris, & Knight, 2015; Morales et al., 2013; Opelz, 2013; Pilch et al., 2014; Pratschke et al., 2016; Yarlagadda, Coca, Jr, Poggio, & Parikh, 2009)

- Abramowicz, D., Durand, D., Mourad, G., Lang, P., Charpentier, B., & Touchard, G. (2009). Daclizumab versus Antithymocyte Globulin in High- Immunological-Risk Renal Transplant Recipients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 20, 1385–1392. <http://doi.org/10.1681/ASN.2008101037>
- Ac, W., Lp, R., Rg, M., Sl, M., Gy, H., Ns, W., & Jr, C. (2014). Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev.*, (1).
- Cecka, J. M., Reed, E. F., & Zachary, A. A. (2015). HLA High-Resolution Typing for Sensitized Patients : A Solution in Search of a Problem ? *American Journal of Transplantation*, 855–856. <http://doi.org/10.1111/ajt.13169>
- Chapter 7: Transplantation. USRDS.* (2015). *USRDS. United ste* (Vol. 2, pp. 227–238).
- Cibrik, D., & Castillo, D. Del. (2006). Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in Renal Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 355, 1967–1977.
- Cole, E. H., Johnston, O., Rose, C. L., & Gill, J. S. (2002). Impact of Acute Rejection and New-Onset Diabetes on Long-Term Transplant Graft and Patient Survival. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3, 15–19. <http://doi.org/10.2215/CJN.04681107>
- Date, R., Date, R., Date, A., & Article, O. (2016). Six-year outcomes in broadly HLA-sensitized living donor transplant recipients desensitized with intravenous immunoglobulin and. *TRasnplantation*. <http://doi.org/10.1111/tri.12832>
- Gralla, J., Cn, L., Je, C., & Ac, W. (2014). The risk of acute rejection and the influence of induction agents in lower-risk African American kidney transplant recipients receiving modern immunosuppression. *Clinical Transplantation*, 28(9), 292–298. <http://doi.org/10.1111/ctr.12311>
- Hellemans, R., Hazzan, M., & Durand, D. (2015). Daclizumab Versus Rabbit Antithymocyte Globulin in High-Risk Renal Transplants : Five-Year Follow-up of a Randomized Study. *American Journal of Transplantation*, 15, 1923–1932. <http://doi.org/10.1111/ajt.13191>
- Jordan, S. C., Choi, J., Kahwaji, J., & Vo, A. (2016a). Progress in Desensitization of the Highly HLA Sensitized Patient. *Transplantation Proceedings*, 805, 802–805. <http://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.11.027>
- Jordan, S. C., Choi, J., Kahwaji, J., & Vo, A. (2016b). Progress in Desensitization of the Highly HLA Sensitized Patient. *TRasnplantation Proceedings*, 805, 802–805. <http://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.11.027>
- Macklin, P. S., Morris, P. J., & Knight, S. R. (2015). A systematic review of the use of rituximab as induction therapy in renal transplantation ☆ , ☆ ☆ , ★. *Transplantation Reviews*, 29(2), 103–108. <http://doi.org/10.1016/j.trre.2014.12.001>
- Morales, M., Lebranchu, Y., Baan, C., Biancone, L., Legendre, C., Naesens, M., ... Friend, P. (2013). Pretransplant identification of acute rejection risk following kidney transplantation \*. *Transplant International : Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, 27, 129–138. <http://doi.org/10.1111/tri.12205>
- Opelz, G. (2013). Ceppellini Lecture 2012 † : Collateral damage from HLA mismatching in kidney. *Tissue Antigens*, 83, 235–242. <http://doi.org/10.1111/tan.12147>
- Pilch, N. A., Taber, D. J., Moussa, O., Thomas, B., Denmark, S., Meadows, H. B., ... Srinivas, T. R. (2014). Prospective Randomized Controlled Trial of Rabbit Antithymocyte Globulin Compared With IL-2 Receptor Antagonist Induction Therapy in Kidney Transplantation. *Annals of Surgery*, 259(5). <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000496>
- Pratschke, J., Dragun, D., Hauser, I. A., Horn, S., Mueller, T. F., Schemmer, P., & Thaiss, F. (2016). Immunological risk assessment : The key to individualized immunosuppression after kidney transplantation. *Transplantation Reviews*, 30(2), 77–84. <http://doi.org/10.1016/j.trre.2016.02.002>
- Yarlagadda, S. G., Coca, S. G., Jr, R. N. F., Poggio, E. D., & Parikh, C. R. (2009). Association between delayed graft function and allograft and patient survival : a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(December 2008), 1039–1047. <http://doi.org/10.1093/ndt/gfn667>



Centro de Nefrología Hospital Clínicas – UDELAR  
IMAE – Trasplante renal

## Inmunosupresión de inicio

**Protocolo - 001**  
**Versión 001**  
**Página 6 de 6**

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