



Guía de práctica clínica (GPC) para el manejo de inmunosupresión en adultos y niños con trasplante renal



Sonia Celis
Nefróloga de Trasplantes

Fernando Girón
Cirujano de Trasplantes

© Colombiana de Trasplantes
Avenida Cra 30 # 47^a-74

Guía de práctica clínica (GPC)
Para el diagnóstico y manejo de
inmunosupresión en adultos y niños
con trasplante renal

Guía N°1

ISBN: 978-958-52239-8-1

Bogotá, Colombia

Febrero 2017

CONTENIDO

1. Objetivo	4
2. Población objeto	4
3. Alcance	4
4. Descripción de la metodología empleada	5
5. Niveles de evidencia	5
6. Grados de recomendación.	5
7. Terapia de inducción	6
8. Inmunosupresión post-trasplante	7
8.1. Consideraciones generales	7
8.2. Esquema de terapia inmunosupresora	7
9. Observaciones	9
10. Algoritmo	9
11. Vigencia de adherencia a la guía	10
12. Conflictos de interés	10
13. Bibliografía	11

Guía de práctica clínica (GPC) para el manejo de inmunosupresión en adultos y niños con trasplante renal

1. Objetivo

Optimizar la terapia inmunosupresora para el paciente trasplantado renal para disminuir la prevalencia de rechazo agudo del trasplante y prolongar la sobrevida del injerto y del paciente.

2. Población objeto

La guía aplica a la población a pacientes trasplantados de riñón (adultos y niños) atendidos en consulta externa y hospitalización

3. Alcance

Brindar tratamiento integral de medicamentos de inmunosupresión a los pacientes trasplantados de riñón con el objetivo de mejorar la sobrevida del injerto a largo plazo.

4. Descripción de la metodología empleada

Se realizó búsqueda de la literatura de manera sistemática, en las principales bases de datos de literatura científica. Las palabras claves son:

- Immunosuppression with thymoglobulin for Renal Transplant Recipients
- Induction in Renal Transplant
- Inmunosupresión for renal transplant

5. Niveles de evidencia

I. Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada.

II-1. Ensayos clínicos controlados bien diseñados, pero no aleatorizados.

II-2. Estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, preferentemente multicéntricos.

II-3. Múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, y resultados sorprendentes en experiencias no controladas.

III. Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos.

6. Grados de recomendación.

A. Extremadamente recomendable (buena evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan ampliamente a los perjuicios).

B. Recomendable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan a los perjuicios)

C. Ni recomendable ni desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación general).

D. Desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es ineficaz o de que los perjuicios superan a los beneficios).

E. Evidencia insuficiente, de mala calidad o contradictoria, y el balance entre beneficios y perjuicios no puede ser determinado

7. Terapia de inducción

Indicaciones: Universal para pacientes receptores adultos Esquema

Pacientes de bajo y alto riesgo inmunológico (P.R.A. cualquier porcentaje, raza negra, donante y tipo de trasplante)

- Timoglobulina (Inmunoglobulina antitimocítica en suero de conejo): Se administra dosis de 2 mg/kg/día, la cual se aplicará los días 0, 1, 2 del postrasplante. Dosis acumulada máxima 6mg/kg. Se administra por catéter central, siempre diluida en un volumen de mínimo 100 cc de solución salina normal. La dosis del día cero siempre se administra previo al declampeo de los vasos renales del trasplante.

- No aplicar si conteo de leucocitos totales es menor a 2000/mm³ o el recuento de plaquetas es menor a 50.000/mm³.

- Metilprednisolona 500 mg IV día 0 durante inducción anestésica, 250 mg IV día 1 y 125 mg IV día 2. Al día 3 se inicia prednisolona oral a dosis de 1 mg/kg/día hasta el día 7 postrasplante y luego el paciente queda libre de esteroides, excepto indicación médica.

8. Inmunosupresión post-trasplante

8.1. Consideraciones generales

Se recomienda la combinación de tratamiento inmunosupresor que incluya inhibidor de la calcineurina más un antiproliferativo con o sin corticoides dependiendo del riesgo (1B).

Se sugiere que el inhibidor de la calcineurina utilizado como primera opción sea el Tacrolimus (2A).

Se sugiere que el micofenolato sea el agente antiproliferativo de primera elección (2B).

Se sugiere discontinuar la terapia con corticoides en los pacientes de bajo riesgo inmunológico y que han recibido terapia de inducción (2B).

8.2. Esquema de terapia inmunosupresora

Independiente del riesgo inmunológico previo se inicia inmunosupresión dual basado en un inhibidor de la calcineurina (Tacrolimus) más una antimetabolito (Mofetil Micofenolato o Micofenolato Sódico) así:

- Dosis inicial de Tacrolimus 0,1 mg/kg/día, buscando niveles séricos C0 entre 5 a 8 ng / ml
- Micofenolato Mofetil 1000 mg cada 12 horas o Micofenolato sódico 720 mg VO cada 12 horas dependiendo del medicamento que corresponda en población adulta. Para menores de 18 años o adultos con menos de 50 Kg de peso, 1200 mg/mt/día en dos dosis (MMF y ajustado por 0,8 para MPA)

Nota: Se solicitan niveles de Tacrolimus C0 para seguimiento al día 5 de inicio o de ajuste de dosis y de acuerdo con criterio médico.

Cualquier modificación en esquema inmunosupresor señalado previamente, debe ser presentado y discutido en junta médica.

Profilaxis

Para todos los pacientes excepto contraindicación médica

- a. Valganciclovir tableta x 450 mg VO cada 72 horas durante 3 meses.
- b. Trimetoprim Sulfametoxazol tableta x 480 mg VO diaria por 6 meses. En pacientes alérgicos a este medicamento se dará un esquema combinado de Clindamicina 300 mg cada 6 horas y Primaquina 15 mg/día ambos diarios por 6 meses
- c. Nistatina 10cc cada 8 horas por 2 meses
- d. Albendazol x 200 mg: 400 mg VO día por 3 días.
- e. Omeprazol 20 mg VO día por 3 meses.

8.2.1. En caso de uso de inhibidores de la m-TOR

Para presentar en junta, solicitar orina de 24 horas y no incluir pacientes con depuración de creatinina menor de 40 ml/min y proteinuria mayor de 800 mg/24h. Esto no aplica para pacientes con neoplasia post-trasplante o casos especiales.

- Sirolimus: Se inicia 3 mg VO en una toma día. Se solicitan niveles séricos C0 a los 7 días, esperando estar entre 4 - 7 ng/ml.
- Everolimus 0.75 mg VO cada 12 horas con niveles séricos C0 de 4 - 7 ng/ml con tendencia a 4 ng/ml a los 5 días del inicio.
- Antimetabolitos: Una vez los inhibidores de la m TOR están en niveles terapéuticos se disminuye el Mofetil Micofenolato a 75% de la dosis plena (1500 mg/día o el Micofenolato Sódico a 1080 mg/día).

Ajuste de dosis: Leucopenia (recuento de leucocitos menor a 2500) inicialmente disminuir dosis de Trimetoprim Sulfametoxazol y Valganciclovir, si en 1 semana no se normalizan, suspenderlos y si

persiste leucopenia, disminuir dosis de Micofenolato y última opción adicionar Prednisolona 5 mg VO día

9. Observaciones

Indicaciones para solicitar niveles de anticalcineurínico adicionales.

- Paciente con rechazo agudo.
- Paciente con sospecha clínica o paraclínica de toxicidad por anticalcineurínico.
- Paciente con inicio o modificación de dosis de medicamentos que pueden alterar el metabolismo del anticalcineurínico.
- Cuando haya cambio en la dosis del anticalcineurínico.
- A criterio del médico tratante.

10. Algoritmo

inducción de inmunosupresión	Inmunosupresión mantenimiento	Profilaxis
Inmunoglobulina antitimocítica en suero de conejo IV por via central. Dosis acumulada 6mg/kg	Tacrolimus oral inicio 0.1mg/kg/dia - niveles sericos 5-8ng/ml	- Valganciclovir 450mg oral c/72 horas x 3 meses - Trimetroprim Sulfa 480mg oral dia x 6 meses - Nistatina 10cc c/8 horas x 2 meses
Metilprednisolona 500mg IV dia 0, 250mg IV/dia dia 1 y 250mg IV dia 2	Mofetil micofenolato oral 1000mg c/12 horas ó micofenolato sodico oral 720mg c/12 horas	- Albendazole 400mg oral dia x 3 dias - Omeprazol 20 mg oral dia x 3 meses

Figura 1. Algoritmo de esquema de inmunosupresión en trasplante renal. Elaboración propia.

11. Vigencia de adherencia a la guía

La vigencia es de cinco años a partir de la fecha de aprobación y la calificación de la calidad de la guía se hará de acuerdo con la metodología definida en convenio con la IPS Trasplantadora. Se actualizará cada vez que sea necesario.

Es importante puntualizar que el seguimiento a la adherencia de la guía se hará de la siguiente manera:

1. Divulgación de la guía con los grupos de especialistas.
(Documentación que constata la divulgación)
2. Evaluación de la adherencia a guía, mediante revisión de las historias clínicas de pacientes con esta patología por medio del programa de auditoría de la institución.

12. Conflictos de interés

No hay ningún conflicto de interés en el desarrollo de la guía.

13. Bibliografía

1. Comparison of two dosages of Thymoglobulin used as a short-course for induction in kidney transplantation. *Wong W, Agrawal N, Pascula M, et al.* *Transplant International* (2006): 629-635.
2. Thymoglobulin Dose Optimization for Induction Therapy in High-Risk Kidney Transplant Recipients. *Gurk-Turner C, Airee R, Philosophe B, et al.* *Transplantation* 2008; 85: 1425-1430.
3. Short Course induction immunosuppression with Thymoglobulin for Renal Transplant Recipients. *Brennan DC, Agha IA, Rueda J, et al.* *Transplantation* 2002, Feb 15; 73 (3): 473-6.
4. Thymoglobulin Induction Dosing Strategies in a Low-Risk Kidney Transplant Population: Three of Four days?. *Brennan DC, Hardinger KL, Rasu SR, et al.* *Journal of Transplantation* Vol 2010, Article ID 957549, 8 pages.
5. Alemtuzumab (Campath-1H) A Systematic Review in Organ Transplantation. *Peter J. Morris, Neil K. Russell.* *Transplantation* 2006; 81 (10): 1361-7.
6. Alemtuzumab induction in Renal Transplantation. *Michael J Hanaway, E Steve Woodle, et al.* *N Engl J Med* 2011; 364:1909-19.
7. Efficacy and safety of induction therapy with alemtuzumab in kidney transplantation a meta analysis. *SHOU Zhang-fei, ZHOU Qin, CAI Jie-ru, et al.* *Chin Med J* 2009; 122(14):1692-8.
8. The evolving role of alemtuzumab (Campath-1H) in renal transplantation. *Phuong-Thu T Pham, Gerald S Lipshutz, Phuong-Truc T Pham, Joseph Kawahji, Jennifer S Singer, Phuong-Chi T Pham .* *Drug Design, Development and Therapy* 2009:3 41-49.
9. Advances in immunosuppression for renal transplantation *Antoine Durrbach, Helene Francois, Severine Beaudreuil, Antoine Jacquet and*

Bernard Charpentier. *Nat. Rev. Nephrol.* 6, 160–167 (2010); published online 2 February 2010; doi:10.1038/nrneph. 2009.

10. *KDIGO Clinical practice Guideline for the care of Kidney Transplant Recipients* *T. Kälble, A. Alcaraz, K. Budde, U. Humke, G. Karam, M. Lucan, G.* *AJT* 2009 supplement 3 vol 9.

11. *Guidelines on Renal Transplantation 2009.* *Nicita, C. Süsal.* *European Association of Urology.*

12. *Immunosuppression: Evolution in Practice and Trends, 1994–2004.* *H.- U. Meier-Kriesche, S. Lib, R. W. G. Gruessner, J. J. Fung, R. T. Bustamib, M. L. Barre and A. B. Leichtman* *AJT* 2006; 6 (Part 2): 1111–1131.

13. *Pathological and Clinical Characterization of the Troubled Transplant Data from the DeKAF Study.* *S. Gourishankara, R. Leducb, J. Connettb, J. M. Ceckac, F. Cosiod, A. Fiebergb, R. Gastone, P. Hallorana, L. Hunsickerf, B. Kasiskeg, D. Rushh, J. Grandej, R. Mannone and A. Matas.* *AJT* 2010; 10: 324–330.

14. *Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial Comparing Early (7 Day) Corticosteroid Cessation* *E. Steve Woodle, MD, M. Roy First, MD, John Pirsch, MD, Fuad Shihab, MD, A. Osama Gaber, MD and Paul Van Veldhuisen, PhD.* *Ann Surg* 2008; 248, 4, October 564–577.

15. *Randomized, Multicenter Study of Steroid Avoidance, Early Steroid Withdrawal or Standard Steroid Therapy in Kidney Transplant Recipients.* *F. Vincentia, F. P. Schenab, S. Paraskevasc, I. A. Hauserd, R. G. Walkere and J. Grinyof, on behalf of the FREEDOM Study Group.* *AJT* 2008; 8: 307–316.

16. *Steroid-free maintenance immunosuppression in kidney transplantation: is it time to consider it as a standard therapy?* *Fu L.*

Luan1, Diane E. Steffick2 and Akinlolu O. Ojo. Kidney International (2009) 76, 825–830.

17. The Success of Continued Steroid Avoidance After Kidney Transplantation in the US. *J. D. Scholda,c, A. Santosa, S. Rehmana,J. Maglioccab and H.-U. Meier-Kriesche.* *AJT* 2009; 9: 2768-2776.

18. Target of Rapamycin Inhibitors (Sirolimus and Everolimus) for Primary Immunosuppression of Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Angela C. Webster, Vincent W. S. Lee, Jeremy R. Chapman, and Jonathan C. Craig.* *Transplantation* 2006; 81: 1234–1248.

19. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20799#tableOfContents>.

20. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Webster AC, Ruster LP, McGee R, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS, Chapman JR, Craig JC.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD00387.