

Hospital de Clínicas - Centro de Nefrología - Agosto 2006

PROTOCOLOS DE INMUNOSUPRESIÓN EN TRASPLANTE RENAL

Existen diversas drogas que se utilizan como inmunosupresores en trasplante, que pueden ser agrupadas por mecanismo de acción en:

- **Inhibidores de la calcineurina:** Ciclosporina y Tacrolimus
- **Antiproliferativos:** Azatioprina, Micofenolato Mofetil, Micofenolato de Sodio
- **Inhibidores de la mTor (también antiproliferativos):** Sirolimus y Everolimus
- **Agentes deplectivos:** Ac policlonales: Antilinfocitarios y antitímocíticos
Ac monoclonales: Anti CD3, Anti CD25, Anti CD 52, AntiCD20
- **Antiinflamatorios** y otras acciones (bloqueo activación inmunológica): Corticoides

Habitualmente varias de estas drogas son asociadas para constituir un protocolo de inmunosupresión que contemple el bloqueo de más de un mecanismo de respuesta inmune, de forma de intentar evitar el rechazo del órgano.

La utilización de uno u otro protocolo de inmunosupresión depende de las características del receptor, de las del donante y de la evolución inicial de la función del injerto.

1- Dividimos a los receptores de un trasplante renal de acuerdo a sus riesgos vasculares e inmunológicos en 3 grupos:

- a) Pacientes sin riesgo
- b) Pacientes con riesgo vascular (coronariopatía, ACV, AOC, diabéticos, ≥ 65 años)
- c) Pacientes con riesgo inmunológico (PRA $\geq 30\%$, retrasplante, niños)

El **primer grupo** recibirá un protocolo profiláctico triple, en base a CyA, Micofenolato y corticoides (**Protocolo A**)

El **segundo grupo** recibirá inducción, intentando minimizar o suspender corticoides o inhibidores de calcineurina (**Protocolo B**)

El **tercer grupo** recibirá inducción y la CyA será sustituida por Tacrolimus (**Protocolo C**)

Cualquiera sea el caso, si el paciente sale en insuficiencia renal de inicio, oligoanúrica, se suspenderá el inhibidor de la calcineurina (CyA o Tac) y se mantendrá o iniciará inducción

2- Dividimos a los donantes de acuerdo al riesgo de que la función del injerto no sea inmediata o la recuperación de la misma no sea completa en:

- a) óptimos
- b) con criterio expandido (≥ 60 años, HTA, muerte por stroke, diabéticos, creatinina ≥ 1.5 a la extracción)

El primer grupo recibirá el protocolo según tipo de paciente (A, B o C)

El segundo grupo recibirá inducción (B o C), pero el ICN no será introducido hasta tanto no haya iniciado recuperación funcional.

Cualquiera sea el caso, si la isquemia fría es mayor de 22 hs, el riesgo de insuficiencia renal de inicio se potencia, de modo que se discutirá el uso de inducción para retardar la introducción de inhibidores de la calcineurina.

PROTOCOLO A:

Pre-Trasplante:

- CyA 5 mg/Kg v/o
- Metilprednisolona 500 mg en 50 ml SG5% i/v en 20 min.

- D 1:
- CyA 4 mg/kg v/o, c/12 hs,
 - Micofenolato Mofetil 1gr v/o c/12 hs (o Micofenolato de Na 720 mg v/o c/12 hs cuando haya intolerancia digestiva al primero)
 - Metilprednisolona 500 mg en 50 ml SG5% i/v en 20 min.

- D 2-D6:**
- CyA igual (para mantener niveles C2, entre 1200 y 1400 ug/ml)
 - Micofenolato igual
 - Prednisolona: 1 mg/Kg/día v/o, disminuyendo hasta 0.5 mg/kg a la semana

- D7-D15:**
- CyA y Micofenolato igual plan
 - Prednisolona: mantener 0.5mg/kg/día

- D16-D45:**
- CyA ajustar para lograr C2 entre 1100 y 1300.
 - MMF igual
 - Prednisolona bajar 0.1 mg/kg/semana hasta 0.1 mg/kg/día, al D-45

- D-46-M4:**
- CyA ajustar para lograr C2 entre 1000 y 1200 ng/ml

- Micofenolato igual
- Prednisona: mantener a 0.1mg/Kg/día

M5-M12: Disminuir CyA para mantener niveles sanguíneos pico entre 800 y 1000 ug/ml.

> **M12:** Disminuir CyA para mantener niveles sanguíneos pico entre 500 y 800 ng/ml. (en pacientes de mayor riesgo: PRA $\geq$ 35%, 2do. trasplante, < 19 años, RA previo: 700-1000).

Pacientes sin riesgos que sale con IRI en oligoanuria y/o mala perfusión (Centello con mala curva o Ecodoppler con resistencias $\geq$ de 0.8)

1. Suspender CyA (se reintroduce 24 hs previo a suspensión de Timo)
2. Timoglobulina 1 mg/kg/d hasta recuperación de la función, no mas de 14 días

3. Bajar MF a mitad de dosis, restableciendo la dosis al suspender Timo
4. Mantener esquema de corticoides

2ª opción, para pacientes con antecedentes de mala tolerancia a Timo , Anti CD52

1. Alentuzumab 30 mg s/c post trasplante (D0)
2. Resto igual

PROTOCOLO B

B1- Riesgo a esteroides:

1. Anticuerpos anti CD25: Basiliximab 20mg o Daclizumab 1mg/kg: i/v D 0 y 4
2. Tacrolimus: 0.1 mg/Kg/día en dos dosis ajustando según niveles plasmáticos de la droga (niveles deseados en ng/ml: 1er mes 10 – 15; hasta 3er mes 10; de 3º a 6º mes 8 –10, luego 5 - 8)
3. MF: dosis plena en dos dosis y esquema habitual
4. MP 500 mg días 0 y 1, seguidos de 0.5 mg/kg/d desde el D2 al 7. A partir de entonces, si no hubo RA, bajar progresivamente a 0.1 mg/kg/d al D30. Suspender al 3er mes.

B2- Riesgo a inhibidores de calcineurina:

1. Timoglobulina 1 mg/kg/día, hasta mejoría funcional, 14 días máximo (se inicia en el i/op). Si asocia IRI OA, realizar 1.5 mg/kg/día por el mayor riesgo a RA
2. MF: ½ de dosis habitual en dos tomas y aumentar al total al suspender Timo
3. Inhibidores de la TOR (Everolimus). No iniciar hasta recuperación de función renal. Comenzar con 2 mg/día en dos dosis, y ajustar progresivamente a niveles deseados. (3 a 8 ng/ml?) *
4. Corticoides igual a protocolo habitual, salvo 2º bolo inicial que no se da, realizándose dispersa 1mg/kg i/v pre-Timo.

*** Otra opción: ICN en lugar de everolimus: Cya 6mg/kg/d o FK 0.1 mg/k/d. Si es DCE, hacer sólo inhibidores de TOR o inhibidores de TOR con ICN en dosis bajas por un período corto: 3-6M**

PROTOCOLO C:

1) Pacientes con riesgo inmunológico

a. Inmunizados (PRA entre 30 y 50%)

1. Tacrolimus: 0.2 mg/Kg/día en dos dosis
2. Micofenolato: igual esquema que el del paciente sin riesgos
3. Corticoides: igual esquema que el del paciente sin riesgos, pero manteniendo 0,5 mg/kg/d hasta el fin del primer mes, bajando luego a 0.1 mg/kg/d al fin del 3er mes si no hubo RA

a. Hiperinmunizados: (anticuerpos contra 50% o más del panel)

1. Discutir protocolo de desensibilización con Ig G humana y/o plasmaféresis
2. Timoglobulina i/v los días 0 y 4
3. Tacrolimus 0.1 mg/Kg/día en dos dosis
4. Micofenolato a mitad de dosis mientras recibe Timo
3. Corticoides igual al anterior

[* La Timoglobulina podrá ser sustituida por Campath 1H 30 mg en 100 ml de SG5% en el intraoperatorio]

TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO (en adultos)

RA de la 1er. Semana

1. - Timo 2 mg/kg/día : 14 días máximo, o hasta mejoría funcional.
2. CyA suspender y pasar a Tacrolimus: 0.1 mg/kg/d (subirlo para lograr niveles de 10 a 15 ng/ml, previa finalización de Timo).
3. MFM: disminuir a mitad de dosis hasta 2 días antes de finalizar Timo.
4. Si el XM es +, iniciar Inmunoglobulina y plasmaféresis

RA de 2ª semana o más tardío:

- MP 500 mg i/v en 3 días consecutivos

Si no inicia recuperación funcional, o mantiene creatinina similar a las 72 horas:

- 1- Reevaluar diagnóstico (clínica, eco, PBR si no se había realizado, etc) y luego
- 2- Timoglobulina 0.2 mg/kg/d, ajustando con poblaciones linfocitarias (o IORT3, si ya hubiera recibido la primera).
- 3- Retomar curva inicial de esteroides.

3º. –RA bajo Timo o IORT3 profiláctico:

1. Aumentar dosis: 0.2 mg/kg/d o 5 mg/día respectivamente (máximo 14 dosis)
2. MP 500 mg al finalizar Ac. Anti linfocitarios

4º RA mediado por anticuerpos (prueba cruzada + y/o histología)

1. Plasmaféresis 6 – 8 sesiones
2. Inmunoglobulina i/v 100 mg post c/session de Pf
3. Timoglobulina 0.2 mg/kg/día
4. MF a ½ de dosis habitual
5. Tac 0.1 mg/kg/día en dos tomas

E) CONSIDERACIONES GENERALES DE ADMINISTRACION

- **PREDNISLONA:** Si la dosis es mayor a 20 mg puede darse en 2 dosis, a la hora 8 y 12.
- **TIMOGLOBULINA:** en inyección por la FAV diluido en SF 250 ml en perfusión en 6 hrs el 1er día y en 4 hrs a partir del 2do. Administrar previamente Kalitrón 1 amp. i/v y novemina 1 amp. i/v. Si aparecen efectos secundarios, se pueden usar corticoides i/v. Controlar con poblaciones linfocitarias c/48 hrs, llevando recuento de linfocitos T a < 20% del recuento inicial.
- **IORT3 (Ac. MONOCLONALES ANTI CD3):** en inyección i/v diluido en 10 ml SF en 5 min., precedida de Kalitrón 1 amp. + Novemina 1 amp. i/v (si aparecen efectos secundarios importantes se pueden usar corticoides i/v). Previo a la 1era. inyección realizar test cutáneo. Controlar poblaciones linfocitarias c/48 hrs, llevando linfocitos T con IORT3 a 0/mm³.

- **Los niveles plasmáticos de drogas potencialmente nefrotóxicas como los ICN (CyA y Tac) deben ser monitorizado estrechamente, de forma de ajustarlos para minimizar dicho riesgo. La nefropatía crónica del injerto, dentro de la cual se incluye toxicidad por anticalcineurínicos, es la responsable de la mayor pérdida de injertos renales.**