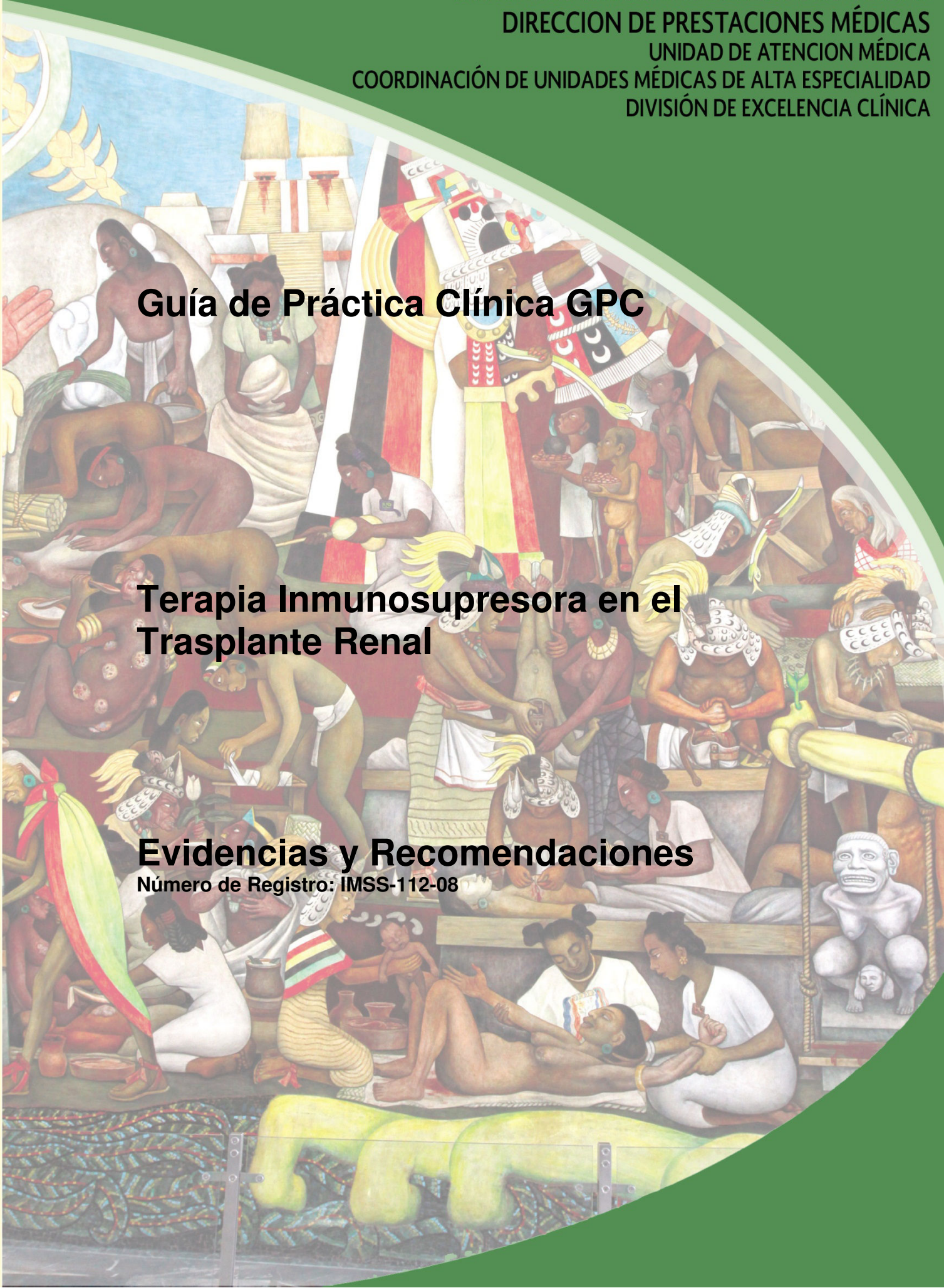


## Guía de Práctica Clínica GPC

### Terapia Inmunosupresora en el Trasplante Renal

### Evidencias y Recomendaciones

Número de Registro: IMSS-112-08





**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECTOR GENERAL

**MTRO. DANIEL KARAM TOUMEH**

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

**DR. SANTIAGO ECHEVARRÍA ZUNO**

TITULAR DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

**DR. FERNANDO JOSÉ SANDOVAL CASTELLANOS**

COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

**DR. JOSÉ DE JESÚS GONZÁLEZ IZQUIERDO**

COORDINADORA DE ÁREAS MÉDICAS

**DRA. LETICIA AGUILAR SÁNCHEZ**

COORDINADOR DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

**DR. SERGIO ALEJANDRO MORALES ROJAS**

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

**DR. ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG**

COORDINADOR DE POLÍTICAS DE SALUD

**DR LEOPOLDO CANDELAS MONDRAGÓN**

COORDINADORA DE EDUCACIÓN

**DR. SALVADOR CASARES QUERALT**

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ**

COORDINADOR DE PLANEACIÓN EN SALUD

**LIC. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ DÍAZ PONCE**

TITULAR DE LA UNIDAD DE SALUD PÚBLICA

**DR. ÁLVARO JULIÁN MAR OBESO**

COORDINADORA DE PROGRAMAS INTEGRADOS DE SALUD

**DRA. IRMA HORTENSIA FERNÁNDEZ GÁRATE**

COORDINADOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS

**DR. VICTOR HUGO BORJA ABURTO**

COORDINADOR DE SALUD EN EL TRABAJO

**DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA**

COORDINADOR DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

**DR. RODOLFO A. DE MUCHA MACÍAS**

Durango 289- 1A Colonia Roma  
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.  
Página Web: [www.imss.gob.mx](http://www.imss.gob.mx)

Publicado por IMSS  
© Copyright IMSS “Derechos Reservados”. Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General  
División de Excelencia Clínica  
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos, deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Deberá ser citado como: **Terapia Inmunosupresora en el Trasplante Renal**, México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2009.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/gpc.htm>

ISBN 978-607-8270-31-6

Z94.0 Trasplante de Riñón

Guía de Práctica  
Clínica  
Terapia Inmunosupresora en el Trasplante  
Renal

**Autores:**

Dr. Eloisa Cortés Paz			Servicio de cirugía de trasplantes/ UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Médico La Raza. Delegación Norte D.F
Dr. Mariano Hernández Domínguez			Jefe del servicio de trasplantes/UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio Gonzalez Garza" Centro Médico La Raza. Delegación Norte D.F
Dr. Alberto Holm Corzo	Cirugía de trasplantes		Jefe de la división de radiodiagnóstico/UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio Gonzalez Garza" Centro Médico La Raza. Delegación Norte D.F
Dr. Amaranto Jimenes Domínguez		Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de trasplantes/UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Médico La Raza. Delegación Norte D.F
Dr. Pedro Paz Solís			Coordinación de UMAE. Jefe de Área de la División de Transplantes Jubilado actualmente.
Dr. Román Rosales Avilés			Coordinación UMAE/Jefe de la División de cuadros básicos Coordinador de trasplante renal/Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor", Delegación Sur. D.F
Dr. Marco Antonio Sanmartín Uribe			Coordinación de UMAE. División de Excelencia Clínica.
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Medicina familiar		Jefe de división de donación y trasplantes de órganos, tejidos y células/ Coordinación de UMAE
Dr. José Alfonso Yamamoto Nagano	Cirugía pediátrica		
<b>Validación Interna:</b>			
Dr. Oscar Omar Barajas Castillo	Medicina interna y nefrología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Nefrología/ Hospital de Especialidades No 25. Centro Médico Nacional Monterrey. Nuevo León

<b>Índice</b>	<b>Pág.</b>
<b>1. CLASIFICACIÓN</b> .....	6
<b>2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA</b> .....	8
<b>3. ASPECTOS GENERALES</b> .....	9
3.1 JUSTIFICACIÓN .....	9
3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA.....	9
3.3 DEFINICIÓN.....	10
<b>4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES</b> .....	11
<b>4.1 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR</b> .....	12
4.1.1 USO DE ESTEROIDES EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE RENAL.....	12
(VER ANEXO 6.4) .....	12
4.1.2 USO DE AZATIOPRINA Y MICOFENOLATO EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE RENAL..	14
4.1.3 TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL.....	15
4.1.4 INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA .....	17
4.1.5 ANTICUERPOS POLICLONALES.....	20
4.1.6 CONVERSIÓN DE UN CALCINEURÍNICO A SIROLIMUS EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL .....	22
ALGORITMOS.....	24
<b>5. DEFINICIONES OPERATIVAS</b> .....	28
<b>6. ANEXOS</b> .....	29
6.1 SISTEMAS DE NIVELES DE EVIDENCIAS Y GRADACIÓN DE RECOMENDACIONES .....	29
6.2 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD.....	30
6.3 MEDICAMENTOS .....	35
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	41
<b>8. AGRADECIMIENTOS</b> .....	44
<b>9. COMITÉ ACADÉMICO</b> .....	46

## 1. CLASIFICACIÓN

Registro IMSS-112-08	
<b>PROFESIONALES DE LA SALUD que participa en la atención (Consultar anexo IX Metodología)</b>	Cirujanos de trasplantes, médicos internistas, metodólogos y epidemiólogos
<b>CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD</b>	Z94.0 TRASPLANTE DE RIÑÓN
<b>CATEGORÍA DE GPC (Consultar anexo IX Metodología)</b>	Segundo y Tercer Nivel de Atención Tratamiento
<b>USUARIOS POTENCIALES (Consultar anexo IX Metodología)</b>	Médicos no familiares del segundo y tercer nivel de atención.
<b>TIPO DE ORGANIZACIÓN DESARROLLADORA</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social Coordinación de UMAE. Jefatura de Área de la División de Trasplantes Coordinación de UMAE. División de Excelencia Clínica UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Médico La Raza. Delegación Norte D.F UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio Gonzalez Garza" Centro Médico La Raza. Delegación Norte D.F Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor", Delegación Sur. D.F Hospital de Especialidades No 25. Centro Médico Nacional Monterrey, Nuevo León.
<b>POBLACIÓN BLANCO (Consultar anexo IX Metodología)</b>	Todos los pacientes receptores de Trasplante Renal
<b>FUENTE DE FINANCIAMIENTO/PATROCINADOR</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social División de Excelencia Clínica, Coordinación de UMAE. UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Médico La Raza. Delegación Norte D.F UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio Gonzalez Garza" Centro Médico La Raza. Delegación Norte D.F Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor", Delegación Sur. D.F Hospital de Especialidades No 25. Centro Médico Nacional Monterrey, Nuevo León.
<b>INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS</b>	Unificar criterios para otorgar la terapia inmunosupresora de acuerdo al tipo de donante, las características clínicas y biológicas del receptor
<b>IMPACTO ESPERADO EN SALUD</b>	Mejorar la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica de los pacientes con trasplante renal
<b>METODOLOGÍA</b>	Definición del enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores. Se encontraron guías, de las cuales fueron seleccionadas las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• NHS: Immunosuppressive therapy for renal Transplantation in adults</li> <li>• CMA: Therapeutic drug monitoring</li> <li>• EAU: Guideline on renal Transplantation</li> <li>• DMG: Eligibility for kidney transplantation</li> </ul> Búsqueda manual de la literatura Número de Fuentes documentales revisadas: <b>63</b> Guías seleccionadas: <b>4 del período 1989-2007</b> ó actualizaciones realizadas en este período Validación del protocolo de búsqueda por la División de Excelencia Clínica de la Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social Adopción de guías de práctica clínica Internacionales: Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia Construcción de la guía para su validación Respuesta a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Respuesta a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones

	Emisión de evidencias y recomendaciones *
<b>MÉTODO DE VALIDACIÓN</b>	Validación del protocolo de búsqueda Método de Validación de la GPC: Validación por pares clínicos Validación Interna: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica Prueba de Campo: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica
<b>CONFLICTO DE INTERES</b>	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés
<b>Registro</b>	<b>IMSS-112-08</b>
<b>Actualización</b>	Fecha de publicación: 24/11/2009. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

## 2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

- ¿Los pacientes que reciben un trasplante renal, el triple esquema inmunosupresión con calcineurínicos, deben seleccionarse y ajustarse según el origen del injerto?
- ¿El emplear el esquema de daclizumab a 1mg/kg de peso previene más al receptor de un rechazo que los 40mg de basiliximab (ambos de dos dosis)?



### 3. ASPECTOS GENERALES

#### 3.1 JUSTIFICACIÓN

La sustitución de un órgano enfermo por otro sano constituye la terapéutica más espectacular de la medicina y un sueño largamente acariciado por la humanidad.

En México y especialmente en los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, existe una demanda considerable de trasplantes y para la planeación de las necesidades, es necesario comprender la epidemiología de la Insuficiencia renal crónica terminal que actualmente ha cambiado y ahora su mayor incidencia es en nuestros adultos jóvenes, afectando los núcleos familiar, social y laboral.

Este trabajo, asume la premisa básica de búsqueda de una terapia sustentable; es decir, el Trasplante renal junto con su mantenimiento farmacológico; de tal manera, que el trasplante se constituye como la mejor ó la única opción terapéutica para el restablecimiento funcional y la preservación de la vida, pero también el tratamiento farmacológico debe de serlo y ambos llenar los requisitos de ser acciones con mayor costo-beneficio y eficacia para el paciente, la familia y la institución.

Se pretende detonar un ejercicio de planeación y reestructura de los recursos financieros por parte de las autoridades delegacionales, hospitalarias y de los grupos de trasplantes fomentando una actitud de cambio frente al problema de la Insuficiencia renal y abrir los primeros causas del porvenir del paciente del IMSS

La introducción de las drogas inmunosupresoras representó un hito fundamental para el éxito de los trasplantes, a partir de ello se han desarrollado varios agentes capaces de controlar la respuesta inmune, para conseguir la máxima supervivencia del injerto y del paciente, con la mejor calidad de vida. Por lo cual, es fundamental tener terapias encaminadas a desarrollar un enfoque clínico racional en los pacientes, valorar el riesgo-beneficio y optimizar su empleo mejorando el costo-beneficio.

#### 3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La Guía de Práctica Clínica **Terapia Inmunosupresora en el Trasplante Renal** Forma parte de las Guías que integrarán el **Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica**, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción **Específico de Guías de Práctica Clínica**, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el **Programa Sectorial de Salud 2007-2012**.

La finalidad de este Catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del segundo y tercer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

- Otorgar la terapia inmunosupresora de acuerdo al tipo de donante, las características clínicas y biológicas del receptor.
- Proporcionar una herramienta práctica, para el manejo del rechazo agudo, nefropatía crónica y mantenimiento de la terapia inmunosupresora en los pacientes receptores de Trasplante Renal.

Lo que favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

### 3.3 DEFINICIÓN

**Trasplante:** Es la transferencia de un órgano, tejido o células de una parte del cuerpo a otra, o de un individuo a otro y que se integren al organismo.

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

### Evidencia / Recomendación

### Nivel / Grado

**E.** La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud

2++  
(GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

### Evidencia / Recomendación

### Nivel / Grado

**E.** El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada

1a  
[E: Shekelle]  
Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 6.1.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía

	<b>EVIDENCIA</b>
	<b>RECOMENDACIÓN</b>
	<b>BUENA PRÁCTICA</b>

## 4.1 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

### 4.1.1 USO DE ESTEROIDES EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE RENAL. (VER ANEXO 6.4)

#### Evidencia / Recomendación

#### Nivel / Grado



Los esteroides tienen una potente acción antiinflamatoria inhibiendo la proliferación y reclutamiento celular e inhibición de la síntesis de prostaglandinas, su acción inmunosupresora está relacionada con la supresión de la inmunidad celular mediada por linfocitos T al bloquear la síntesis de interleucina 2 y la activación celular antígeno-dependiente

II a  
[Shekelle, 1999]  
Gallon, 2006



En combinación de los esteroides con la azatioprina, más ciclosporina se logran tasas de supervivencia del injerto renal del 80 al 90%. Actualmente los nuevos protocolos de inmunosupresión como Tacrolimus, Micofenolato de mofetilo y más recientemente Sirolimus, tienen como objetivo el retiro de los esteroides de manera temprana o bien el retiro definitivo.

I a  
[Shekelle, 1999]  
Kesiske, 2000

II b  
[Shekelle, 1999]  
Sinclair, 1992

E

En estudios multicéntricos, aleatorizados la supresión de los esteroides no demostró mayor incidencia de rechazo agudo. Si bien, sí se determinó que existía reducción de los niveles de glucemia y lípidos con mejoría de las cifras de tensión arterial no se obtuvieron diferencias en la supervivencia del injerto.

I a  
[Shekelle, 1999]  
Pascual, 2004

E

En población pediátrica trasplantada los expertos mencionan que es recomendable a corto-mediano plazo una reducción y eliminación de los esteroides por el riesgo de desarrollar retraso en el crecimiento derivado del tratamiento crónico

II b  
[Shekelle, 1999]  
Vincenti, 2003

II b  
[Shekelle, 1999]  
Vanrenterghem, 2005

E

La metilprednisolona se administra como esteroide de inducción y se continua con prednisona como esteroide de mantenimiento, sin embargo la principal indicación es como tratamiento del rechazo agudo a dosis que van de 250 hasta 1g cada 24 hrs. de 3 a 6 días en bolo intravenoso.

II b  
[Shekelle, 1999]  
Pascual, 2004

II b  
[Shekelle, 1999]  
Vincenti, 2003

R

Existen diferentes esquemas de administración de esteroides, pero básicamente todos coinciden en el inicio de Metilprednisolona a dosis de 1g. Intravenosos en bolo en el día 0 al 3 de efectuado el trasplante, finalmente se continua con una dosis de mantenimiento con prednisona a dosis V.O., de 1-2 mg/Kg./día con reducción de 5 mg cada 4to día hasta alcanzar una dosis diaria de 10 a 15 mg/día, dosis que se mantiene hasta el año pudiendo reducirse a 7.5 y 5 mg en 24 hrs.

B  
[Shekelle, 1999]  
Gallon, 2006

B  
[Shekelle, 1999]  
Sinclair, 1992

B  
[Shekelle, 1999]  
Vincenti, 2003

B  
[Shekelle, 1999]  
Vanrenterghem, 2005

R

En caso de no obtener respuesta clínica con el uso de metilprednisolona como: mejoría en los volúmenes urinarios, disminución del dolor, desaparición de fiebre o disminución de creatinina, debemos suponer que nos encontramos ante la posibilidad de un rechazo resistente a esteroides, la cual se deberá confirmar con biopsia y de ser positivo se iniciará tratamiento con algún tipo de

B  
[Shekelle, 1999]  
Pascual, 2004

B  
[Shekelle, 1999]  
Vincenti, 2003

inmunoglobulina

4.1.2 USO DE AZATIOPRINA Y MICOFENOLATO EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE RENAL

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

**E**

La azatioprina, está indicada para aumentar la sobrevida de pacientes con trasplantes de órganos, como en el caso del trasplante renal

II b  
[Shekelle, 1999]  
Flechner, 2003

**E**

La azatioprina es un antimetabolito inmunosupresor. Puede ser que el efecto terapéutico se manifieste hasta después de varias semanas o meses de tratamiento, e influye para la reducción de esteroides. Hoy en día, su empleo está prácticamente en desuso

I b  
[Shekelle, 1999]  
Flechner, 2003

**R**

Dosis de azatioprina en adultos receptores de trasplantes: dependiendo del régimen inmunosupresor empleado, el primer día de tratamiento como inducción, puede administrarse vía oral una dosis de hasta 5 mg/Kg./día

A  
[Shekelle, 1999]  
Flechner, 2003

**R**

La dosis de azatioprina de mantenimiento varía de 1-4 mg/Kg./día (usualmente 1.5 a 2mg/Kg./día) y debe ajustarse de acuerdo con los requerimientos clínicos y a la tolerancia hematológica, la dosis en niños para trasplantes: 2 mg/Kg./día. La evidencia indica que la terapia con azatioprina debe mantenerse indefinidamente, debido al riesgo de rechazo al injerto

A  
[Shekelle, 1999]  
Gonwa, 2003

**E**

El micofenolato de mofetilo, es un antimetabolito, que actúa inhibiendo la proliferación de linfocitos B y T. Su empleo es de inducción y mantenimiento junto con los otros fármacos inmunosupresores, su eficacia radica en la prevención del rechazo agudo

I a  
[Shekelle, 1999]  
Siddiqi, 2003

I b  
[Shekelle, 1999]  
Ciancio, 2004

**E**

El micofenolato de mofetilo podría ser importante en la terapia de la nefropatía crónica, disminuyendo la expresión de las moléculas de adhesión en los linfocitos y por lo tanto afectando su unión al endotelio

II a  
[Shekelle, 1999]  
MMCGNSG, 2004

I a

vascular

[Shekelle, 1999]  
Gonzalez, 2002

**R**

Generalmente el compuesto de micofenolato es bien tolerado y fácil de tomar, puede ser responsable de algunos efectos gastrointestinales al inicio del tratamiento, que disminuyen con el ajuste transitorio, no se recomienda su uso durante el embarazo

C  
[Shekelle, 1999]  
Armenti, 2000

**R**

La dosis del micofenolato, habitual es de 1.5-3g al día, repartido en 2 ó 3 tomas, con niveles plasmáticos entre 2-4ng/ml. Convencionalmente en adultos 2g al día

B  
[Shekelle, 1999]  
Gaetano, 2005

**R**

En los niños la dosis del micofenolato se calcula en 1200mg por metro cuadrado de superficie corporal

B  
[Shekelle, 1999]  
Cransberg, 2005

B  
[Shekelle, 1999]  
Pelletier, 2003

#### 4.1.3 TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL

##### Evidencia / Recomendación

**E**

Los anticuerpos anti-CD 25, también conocidos como anti-receptor IL2, son humanizados o anticuerpos monoclonales quiméricos, ambos anticuerpos están indicados en la profilaxis contra el rechazo, en pacientes con moderado y alto riesgo de presentar el evento

I a  
[Shekelle, 1999]  
Adu, 2003

**E**

El Daclizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti CD-25, su vida media es de 3 semanas. El Basiliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humanizado) anti (CD25), con una vida media de 2 semanas, el empleo de ambos lo avalan varios estudios por su acción dosis-beneficio; así como su costo-

II b  
[Shekelle, 1999]  
Lawen, 2003

E

efectividad

Los dos tipos anti CD-25, más la terapia convencional de inmunosupresión, que se emplea en el momento del peri trasplante, reducen la incidencia del rechazo agudo hasta el 34% y del 49% de los rechazos resistentes a esteroides dentro de los primeros 6 meses; sin embargo, no hay diferencias con su empleo en la sobre vida del injerto al cabo de uno y tres años

II b  
[Shekelle, 1999]  
Kovac, 2005

II b  
[Shekelle, 1999]  
Ciancio, 2002

R

La dosis de Daclizumab es de 1mg/Kg. disuelto en 50 ml de solución fisiológica o glucosada para pasar de 15 a 30 minutos, en el pretrasplante de máximo 24 hrs. previas hasta una hora antes de la reperusión renal, luego cada 14 días hasta completar un total de 5 dosis.

B  
[Shekelle, 1999]  
Rostaing, 2005

Dos dosis, la primera pre-trasplante y la segunda entre el día 7 a 10, también mantienen su eficacia y disminuyen el costo de su empleo.

B  
[Shekelle, 1999]  
Vincenti, 2005

La incidencia de infecciones por citomegalovirus o de enfermedad maligna es menor

R

El Basiliximab, utiliza en dos dosis de 20mg cada una, la primera se administra mínimo 4 hrs. en el pre-trasplante disuelto en 50ml de solución fisiológica o glucosada para pasar de veinte a treinta minutos, la segunda dosis se aplica de manera semejante al 4º día del postrasplante

B  
[Shekelle, 1999]  
Lawen, 2003

R

Al comparar los anticuerpos monoclonales contra los policlonales, no tienen diferencias significativas en cuanto a su efectividad en la prevención del rechazo agudo temprano

B  
[Shekelle, 1999]  
Sollinger, 2001



4.1.4 INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

**E**

La ciclosporina A y el Tacrolimus constituyen los dos inhibidores de calcineurina disponibles en el mercado, con un mecanismo de acción común y con un perfil de seguridad similar.

I b  
[Shekelle, 1999]  
Lilliu, 2004

**E**

El efecto inmunosupresor de la ciclosporina se basa en la inhibición selectiva de la transducción de la señal de activación desencadenado por el receptor de células T.

I b  
[Shekelle, 1999]  
Ciancio, 2004

**E**

La introducción de la ciclosporina en esquemas asociados a azatioprina y corticoides ha sido responsable del descenso en la incidencia de rechazo agudo y del aumento de la sobrevida del injerto. En la actualidad se le emplea además asociada con sirolimus o micofenolato con el objetivo de disminuir la dosis de ciclosporina y así prevenir la nefrotoxicidad de esta droga. Para su monitoreo se mide en sangre total y el método más específico es la cromatografía, esta medición se realiza a las 12 hrs. de la última toma

I b  
[Shekelle, 1999]  
Morales, 2005

**E**

Dentro de algunos de los efectos adversos de la ciclosporina se encuentran: nefrotoxicidad, hirsutismo, hipertrofia gingival, neurotoxicidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus pos trasplante o empeoramiento de una diabetes previa, hiperlipidemia, hiperuricemia, rabdiomiolisis, síndrome urémico hemolítico.

II b  
[Shekelle, 1999]  
Tran, 2000

I b  
[Shekelle, 1999]  
Vincenti, 2001

**E**

Durante el embarazo no esta asociado al aumento de riesgo de malformaciones fetales, bajo peso al nacer, pero si a mayor riesgo de niños prematuros.

I b  
[Shekelle, 1999]  
Vincenti, 2001

II b  
[Shekelle, 1999]  
Jorgensen, 2002

R

La dosis inicial de la Ciclosporina recomendada es de 8-12 mg/Kg./día, dividida en dos tomas por vía oral.

La dosis para niños y diabéticos es mayor 10 a 14 mg/Kg./día. Vía oral.

La dosis I.V. recomendada es un tercio de la que se utiliza por vía oral. En caso de donante vivo se puede iniciar la administración 1 a 5 días pretrasplante

B  
[Shekelle, 1999]  
Filler, 2007

B  
[Shekelle, 1999]  
Filler, 2002

R

Los niveles sanguíneos de ciclosporina recomendados para los primeros tres meses son entre 250 y 350 ng/ml

B  
[Shekelle, 1999]  
INRTSG, 2002

R

Después de 3 meses los valores sanguíneos de ciclosporina oscilan entre 150 y 200 ng/ml.

C  
[Shekelle, 1999]  
Trevillan, 2007

R

La ciclosporina es metabolizada por el sistema enzimático del citocromo P -450; por lo tanto, medicamentos que inhiben o inducen esta vía enzimática, pueden aumentar o disminuir los niveles de esta droga. En los niños se metaboliza más rápidamente y por esto se necesitan dosis mayores

B  
[Shekelle, 1999]  
Sollinger, 2001

B  
[Shekelle, 1999]  
Lilliu , 2004

R

Se recomienda aumentar la dosis de la droga en el último trimestre del embarazo, debido al metabolismo por el hígado del feto.

B  
[Shekelle, 1999]  
Jorgensen, 2002

E

Tacrolimus también denominado FK-506 tiene una potente actividad inmunosupresora en cultivo mixto de linfocitos. Estructuralmente es diferente a la ciclosporina, presenta un mecanismo de acción similar, pero los pacientes tratados con tacrolimus tienen un 63% de reducción en el uso de globulina antilinfocito para tratar el rechazo agudo resistente a esteroides o el rechazo vascular

II b  
[Shekelle, 1999]  
Jorgensen, 2002

E

Es una droga alternativa en caso de efectos colaterales de la ciclosporina, pero en casos de nefrotoxicidad crónica por ciclosporina o de nefropatía crónica del injerto es controversial su empleo. Actualmente, su uso esta bien

I b  
[Shekelle, 1999]  
Morales, 2005

E

sustentado como terapia de mantenimiento de novo en injertos con probabilidades de tener daño nefrológico

El empleo de esquemas inmunosupresores con tacrolimus ha demostrado una menor incidencia de episodios de rechazo agudo comparado con ciclosporina, sin embargo no se observaron diferencias significativas en la sobrevida de pacientes e injertos.

En un análisis con tacrolimus, los pacientes exhiben una mayor depuración de creatinina (89.3 +/- 40 vs. 46.8 +/- 21 mL/min., P = .037) y menor presión diastólica (125 +/- 5 vs. 140 +/- 12 mm Hg., P = .007) a 10 años. La terapia con tacrolimus, es el tratamiento usado con mayor frecuencia por una excelente función del injerto y una proteinuria negativa, con niveles séricos de 7.9 +/- 1.3 ng/mL

II b  
[Shekelle, 1999]  
Adu, 2003

E

Los efectos adversos encontrados son:

nefrototoxicidad, neurotoxicidad, diarrea, A diferencia de la ciclosporina, el tacrolimus no causa hirsutismo pudiendo incluso ser causa de alopecia. La hipertrofia gingival también es menos frecuente.

La definición más consistente usada en los reportes, es la alteración en el metabolismo de los carbohidratos conocido como "diabetes mellitus de nuevo inicio" y se define como el requerimiento de insulina por más de 30 días en un paciente previamente no diabético.

El riesgo a los seis meses, un año y tres años es significativamente mayor en los pacientes tratados con tacrolimus

I a  
[Shekelle, 1999]  
Greg, 1999

I a  
[Shekelle, 1999]  
Webster, 2005

R

La dosis inicial recomendada varía de 0.1 a 0.3 mg/Kg./día. vía oral, dividida en dos dosis diarias. La dosis IV recomendadas de 0.025 a 0.075 mg/Kg./día. en infusión continua durante 24hrs. En ambos casos el ajuste de la dosis se hace según las concentraciones séricas.

I a  
[Shekelle, 1999]  
Jorgensen, 2002

R

Los niveles recomendados para el primer mes pos trasplante son entre 10 y 15 ng/ml. Hasta el tercer mes 10 a 12 ng/ml. Del cuarto a 6° mes entre 8 y 10, del 7° al 12° entre 6 y 10ng/ml. A partir del año se deben mantener niveles de tacrolimus entre 6 y 8 ng/ml.

I a  
[Shekelle, 1999]  
Jorgensen, 2002

**R**

La dosis pediátrica debe ajustarse por Kg. de peso y la única indicación para no usar tacrolimus como inmunosupresor primario en este grupo de edad, es la presencia de efectos adversos

I a  
[Shekelle, 1999]  
Jorgensen, 2002

#### 4.1.5 ANTICUERPOS POLICLONALES

##### Evidencia / Recomendación

##### Nivel / Grado

**E**

La introducción de los policlonaes; globulinas antitimocito (AGT) y antilinfocito (ATGAM), han servido para la profilaxis y el tratamiento del rechazo

III  
[Shekelle, 1999]  
Starzl, 1967

**E**

Están indicados en la prevención del rechazo agudo (tratamiento de inducción). Esta especialmente indicado en receptores de riesgo inmunológico (hiper-inmunizados y segundos trasplantes) y en el manejo de pacientes con riesgo de desarrollar necrosis tubular aguda (donador de edad avanzada, isquemia fría prolongada, donador en asistolia) y consecuentemente rechazo

II b  
[Shekelle, 1999]  
Guttman, 1997

**E**

Los anticuerpos policlonaes (AGT y ATGAM), se encuentran indicados en el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente y/o rechazo vascular

II a  
[Shekelle, 1999]  
Gantenbein, 1996

II b  
[Shekelle, 1999]  
Thomas, 1982

**E**

La incidencia de las reacciones adversas, posterior a la administración de anticuerpos policlonaes son controlables y muchos pacientes pueden completar el protocolo terapéutico sin el desarrollo de más significativos problemas requiriendo únicamente antihistamínicos para liberarse de los síntomas

II b  
[Shekelle, 1999]  
Debets, 1989

E

En el caso de trombocitopenia y anemia una modesta reducción en la dosis del anticuerpo policlonal o reducción en la dosis de micofenolato de mofetilo o azatioprina usualmente bastara para resolver el problema, sin la necesidad de suspender el policlonal.

II b  
[Shekelle, 1999]  
Charpentier, 1993

E

Una mayor incidencia de complicaciones infecciosas se han reportado en muchos estudios con estos anticuerpos policlonales; de particular importancia la infección por citomegalovirus, por lo que se ha recomendado la administración rutinaria de ganciclovir durante el período de tratamiento para disminuir la incidencia

II b  
[Shekelle, 1999]  
Brooks, 1994

E

Esta claro que los anticuerpos son mejores que los esteroides en el tratamiento del primer evento de rechazo; sin embargo, su utilidad es mayor en el tratamiento para revertir el rechazo corticorresistente

II b  
[Shekelle, 1999]  
Henricsson, 1977

R

La dosis de ATGAM es de 10-15 mg/Kg./día y la de AGT de 1-1.5 mg/Kg./día

I a  
[Shekelle, 1999]  
Gaber, 1998

R

Se deben preparar aforándolas en 250 a 500 cc de solución salina al 0.9%, evitar las soluciones con glucosa o heparina; porque pueden generar agregados de proteínas, se deberá pasar por una vía central

A  
[Shekelle, 1999]  
Rubin, 1991

R

La primera dosis pasará en 6 horas y las dosis posteriores en 4 horas, con premedicación 30 minutos antes (Hidrocortisona 100 mg IV/DU, paracetamol 500 mg VO/DU, difenhidramina 50 mg IV/DU).

A  
[Shekelle, 1999]  
Rubin, 1991

El esquema será de 5 a 14 días dependiendo de la respuesta esperada para revertir el rechazo del injerto

B  
[Shekelle, 1999]  
Gaber, 1999

B  
[Shekelle, 1999]  
Bock, 1995

B  
[Shekelle, 1999]  
Tatum, 1984

**R**

Se vigilará estrechamente al paciente; mediante el monitoreo de leucocitos y plaquetas para detectar oportunamente los efectos colaterales, así como la presencia de infecciones agregadas durante el tratamiento

B  
[Shekelle, 1999]  
Gaber, 1999

B  
[Shekelle, 1999]  
Bock, 1995

B  
[Shekelle, 1999]  
Tatum, 1984

#### 4.1.6 CONVERSIÓN DE UN CALCINEURÍNICO A SIROLIMUS EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

##### Evidencia / Recomendación

**E**

En la actualidad el reto principal es el disminuir la nefropatía crónica del injerto y las muertes de pacientes con injerto funcionando, que son la causa de cerca del 80% de pérdida de injertos trasplantados

**E**

Sirolimus actúa sobre la respuesta inmune interfiriendo la transducción de la señal intracelular, deteniendo el ciclo de división de los linfocitos T de la fase G1

**E**

En la actualidad existen dos pautas generales para el uso de Sirolimus: "Conversión" y como inmunosupresor "de novo," la primera es como inmunosupresor de relevo para el retiro de Calcineurínicos, la segunda aun sin muchas referencias.

**E**

Parece que hay un punto aun no bien identificado de "no retorno" después del cual la conversión a Sirolimus no conduce a conservación de la función renal, por lo que se recomienda el cambio en forma temprana

##### Nivel / Grado

II b  
[Shekelle, 1999]  
Chapman, 2005

II b  
[Shekelle, 1999]  
Ojo, 2000

III  
[Shekelle, 1999]  
Cheuh, 2005

II b  
[Shekelle, 1999]  
Zimmerman, 1997

II b  
[Shekelle, 1999]  
Kreis, 2004

II b  
[Shekelle, 1999]  
Oberbauer, 2005

E

La conversión se realiza de la siguiente manera: El día de la conversión el paciente toma su dosis habitual del calcineurínico, esteroide y antimetabolito, cuatro horas después se realiza la toma de Sirolimus a dosis de impregnación de 6 mg como dosis única, el paciente suspende de forma definitiva el calcineurínico, ya no tomando la dosis de la tarde, al día siguiente el paciente solo tomará Sirolimus a dosis de 2 mg. Con su esteroide y su antimetabolito, ajustándose posteriormente las dosis de Sirolimus según los niveles séricos que se realizaran una vez por semana con la finalidad de mantener niveles séricos de entre 8-12 ngs/ml. Los beneficios han sido sustanciales para el empleo del sirolimus por lo que debe de tenerse siempre en cuenta

II b  
[Shekelle, 1999]  
Diekmann, 2004

II b  
[Shekelle, 1999]  
Diekmann, 2006

R

Para la conversión de un calcineurínico a un protocolo de Sirolimus, será principalmente por nefropatía crónica.

Se considerará a la creatinina sérica y a la proteinuria en orina de 24 horas, como herramientas útiles para tomar decisiones terapéuticas.

B  
[Shekelle, 1999]  
Dominguez, 2000

R

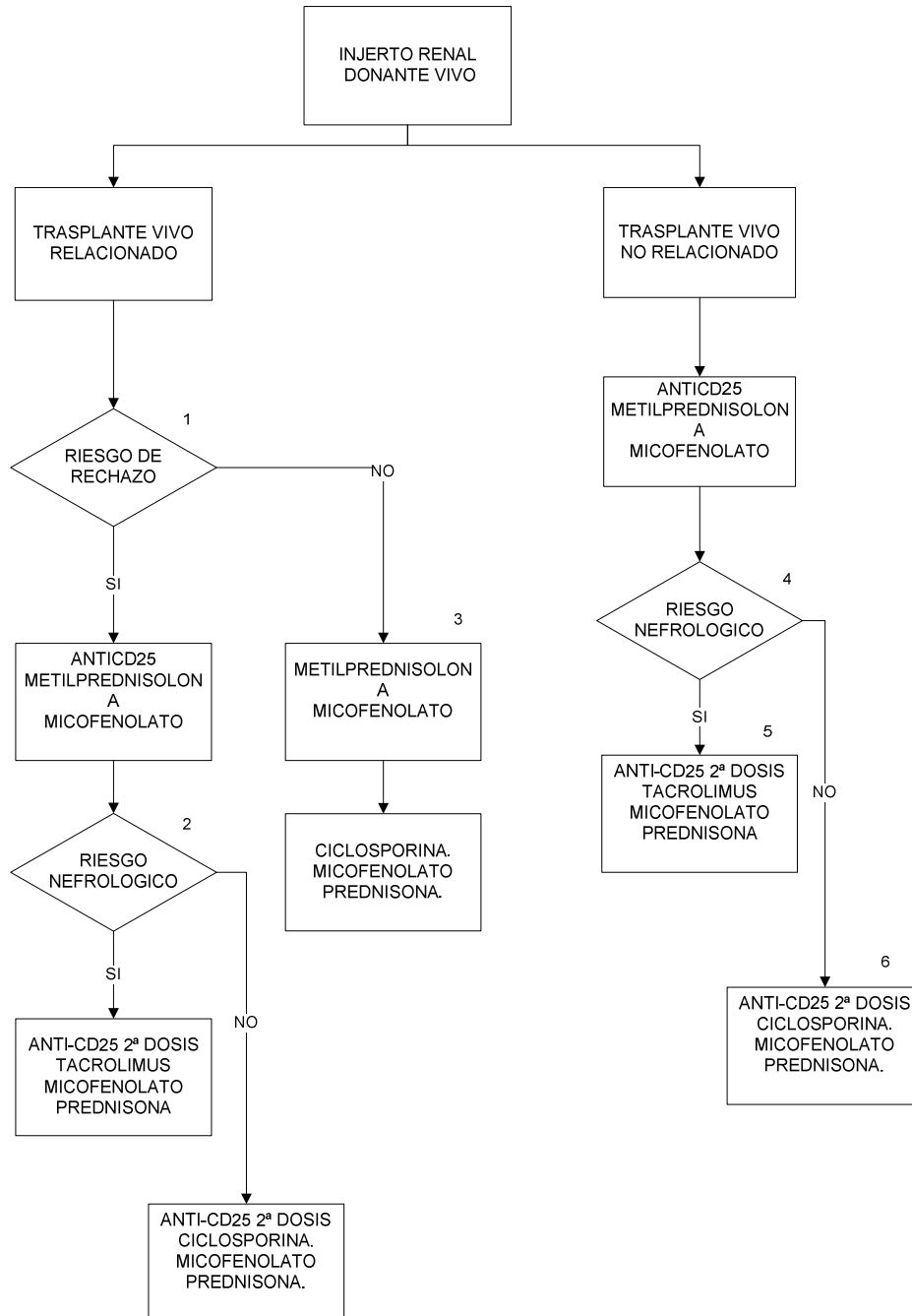
La biopsia renal determina la conducta a seguir para la conversión a sirolimus

A  
[Shekelle, 1999]  
Legendre, 2005

A  
[Shekelle, 1999]  
Mulay, 2005

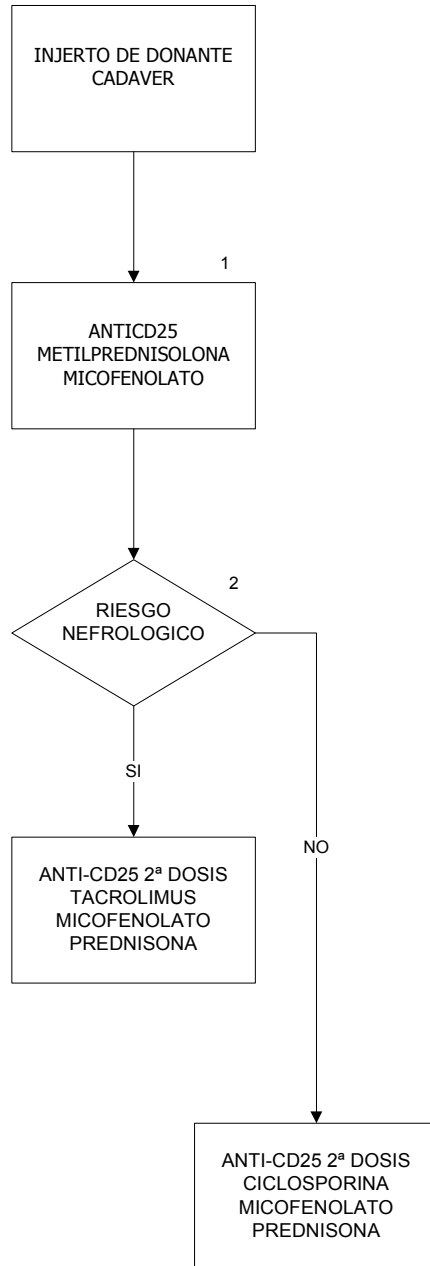
## ALGORITMOS

Algoritmo 1.

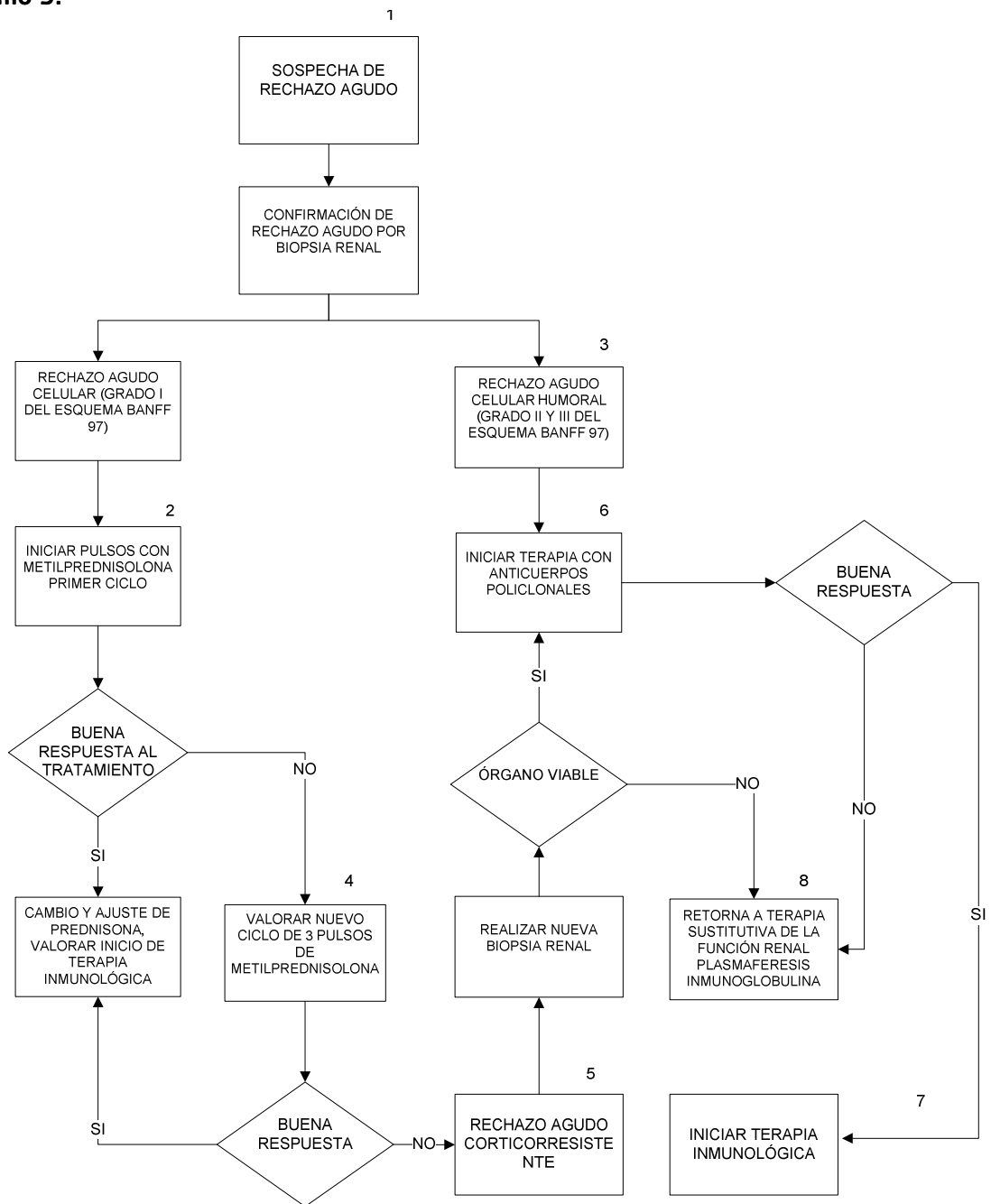




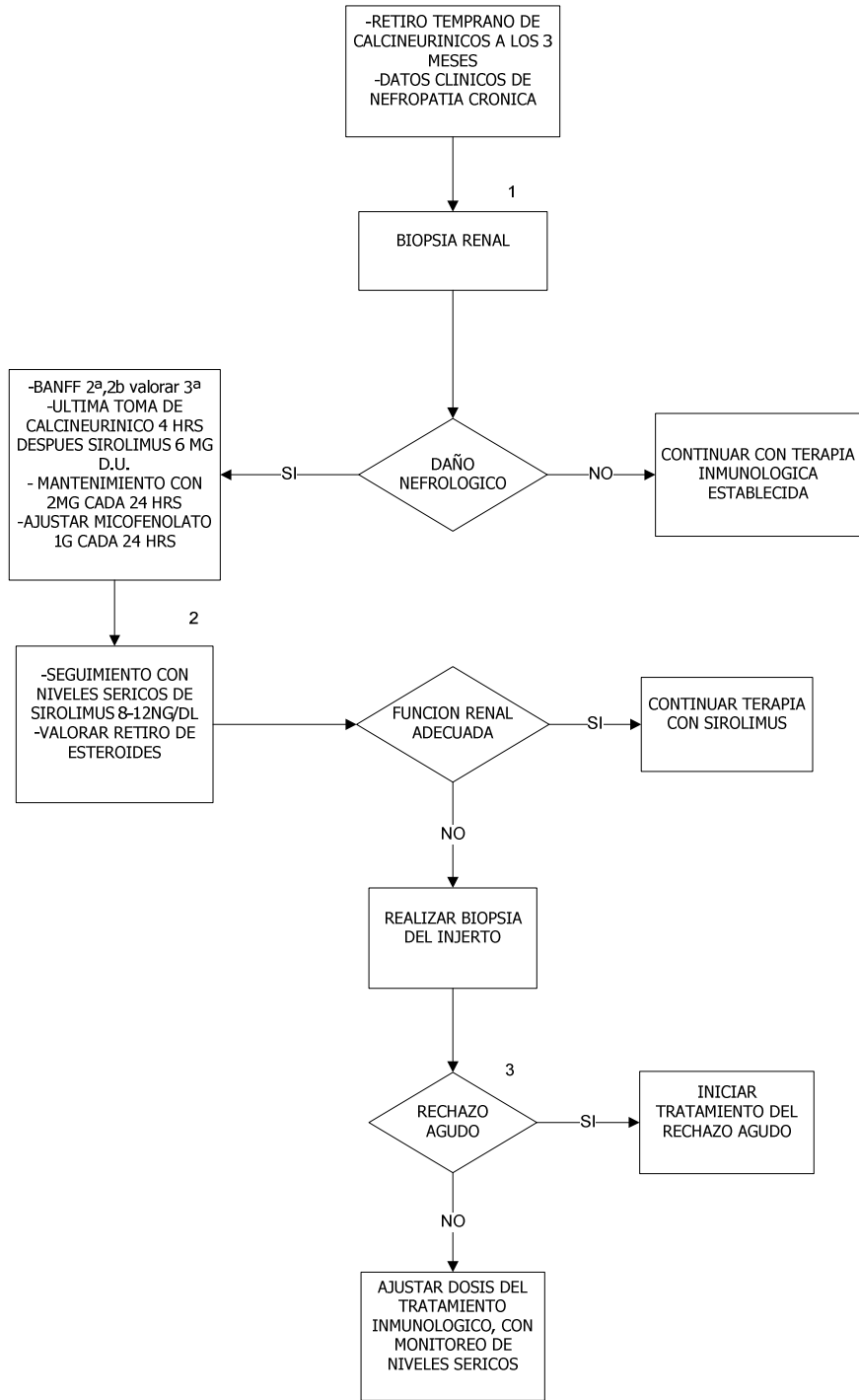
Algoritmo 2.



Algoritmo 3.



**Algoritmo 4.**



## 5. DEFINICIONES OPERATIVAS

**Cadáver:** cuerpo humano en el que se haya comprobado la pérdida de la vida

**Donador o donante:** el que tácita o expresamente consiente la disposición de su cuerpo o componentes para su utilización en trasplantes.

**Fármaco inmunosupresor:** sustancia o agente que impide la respuesta inmunitaria.

**Injerto:** Tejido u órgano transplantado

**Necrosis tubular aguda:** es la lesión de zonas focales de necrosis pequeñas o extensas con tubulorrexis o ruptura de membrana basal tubular, con edema intersticial.

**Nefropatía crónica del injerto:** es una entidad clínico patológico caracterizado por daño túbulo-intersticial, vascular y glomerular con proteinuria, hipertensión arterial y deterioro de la función renal

**Órgano:** es la entidad morfológica compuesta por la agrupación de tejidos diferentes que concurren al desempeño de los mismos trabajos fisiológicos.

**Receptor:** persona que recibe para su uso terapéutico un órgano, tejido, células o productos

**Rechazo agudo:** es un deterioro agudo de la función renal que se asocia a cambios patológicos específicos

**Sistema HLA:** complejo mayor de histocompatibilidad, es una serie de genes en el brazo corto del cromosoma 6.

## 6. ANEXOS

### 6.1 SISTEMAS DE NIVELES DE EVIDENCIAS Y GRADACIÓN DE RECOMENDACIONES

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster en Canadá. En palabras de Sackett, “la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales” (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero et al, 1996)

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006)

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R et al, 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se describen las escalas de evidencia para las referencias utilizadas en esta guía y de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

#### CUADRO I. LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorios	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	

III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

## 6.2 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

**CUADRO I. TERAPIAS DE INMUNOSUPRESIÓN**

Paciente	Características	Terapia inmunosupresora
Paciente estándar	Primer trasplante, vivo relacionado, rangos de edad del donador/ receptor 20-50años	Ciclosporina+micofenolato+prednisona
Paciente con riesgo de rechazo	Paciente hipersensibilizado, vivo no relacionado, segundo o tercer trasplante	AntiCD25+CsA/Tac+micofenolato+prednisona
Injerto con riesgo Nefrológico	Donante edad mayor a 50 años, diabetes, hipertensión, insuficiencia renal aguda, tiempos de isquemia prolongados, infecciones intercurrentes	Anti CD25, CsA/ Tac+micofenolato+prednisona
Paciente Pediátrico	Trasplante en niños menores a 15 años	CsA/Tac+micofenolato+prednisona

**CUADRO II. CONSIDERACIONES PARA LA CONVERSIÓN DE SIROLIMUS**

Individualizar la conversión a Sirolimus
Discutir con el paciente los posibles beneficios y eventos adversos
Considerar la biopsia del injerto antes de la conversión
Disminución rápida de INC
Dosis Inicial de Sirolimus 2 a 4 mg/día
Monitoreo farmacológico cuidadoso
Ajustar la dosis de ácido micofenólico en pacientes que se trataron antes con INC

Considerar posibles interacciones metabólicas
Dejar las dosis de esteroides sin cambios durante el proceso
Vigilar y controlar los lípidos
Vigilar y controlar la proteinuria
Hacer la conversión en fases tempranas.

**CUADRO III. BENEFICIOS PARA EL USO DE SIROLIMUS**

Baja incidencia de rechazo agudo, tanto en el. Postrasplante inmediato, como en las conversiones a largo plazo. Casi equivalente en potencia a la Ciclosporina
Disminución en la incidencia de infecciones por CMV, como así ha sido sugerido en diversas experiencias en trasplante renal, hepático, cardíaco o de médula.
Mejor control de la tensión arterial y de la función renal cuando se eliminan los INC a expensas de un leve incremento en el riesgo de rechazo agudo, como sugiere en un meta-análisis reciente
El efecto antifibrótico observado preclínicamente sólo o combinado con micofenolato mofetil podría redundar en la consecución de mejores parámetros histológicos, como se ha observado clínicamente tras la retirada de la Ciclosporina o en los regímenes sin INC, aunque se necesita más seguimiento para saber si ello se traduce en una más larga sobrevida del injerto
Las crecientes evidencias preclínicas y clínicas del papel antitumoral de Sirolimus junto con la ausencia de otras alternativas sugieren que Sirolimus debería estar presente en el régimen inmunosupresor de trasplantados con antecedentes neoplásicos pretrasplante, así como en las neoplasias cutáneas recidivantes postrasplante, aunque serán necesarios estudios prospectivos en esta población de pacientes.
Se considera que Sirolimus podría tener un papel en el transplante estándar convencional.
En el síndrome hemolítico urémico familiar no epidémico, el uso de pautas basadas en Sirolimus podría evitar los INC, aunque se han reportado dos recidivas del síndrome en pacientes tratados de esta manera.

**CUADRO IV. ANOTACIONES ALGORITMO 1. INJERTO DE DONANTE VIVO**

La importancia de definir la fuente de obtención del riñón, radica en su pronóstico y el beneficio hacia el paciente en cuanto a la sobrevida que tendrá con su injerto.
--

1. En el donante relacionado con factores de riesgo que puedan desencadenar el rechazo, es necesario agregar un Anti CD 25 a la terapia inicial de metil prednisolona, micofenolato.
2. Si aunado a esto, existe probabilidad de que el riñón propiamente tenga alteración en su función, se elegirá el Tacrolimus como fármaco de base de la terapia de mantenimiento.
3. En el caso de no existir ninguna de las condiciones de riesgo, el tratamiento será el triple esquema con ciclosporina de base.
4. El donante vivo no relacionado, quien por definición no comparte ningún haplotipo; es necesario en todos los casos aplicar inducción.
5. Si también existiese riesgo nefrológico, deberá contemplarse el Tacrolimus en la terapia.
6. En el injerto sin riesgo de daño funcional, el medicamento base de elección será la ciclosporina.

#### **CUADRO V. ANOTACIONES ALGORITMO 2. INJERTO RENAL DE DONANTE CADÁVER**

El proceso de la donación cadavérica hasta el trasplante renal es complejo, se requiere de una coordinación milimétrica de los equipos de trabajo involucrados; con la finalidad de tener resultados favorables a corto, mediano y largo plazo de la función del injerto.

1. El riñón a trasplantar de fuente cadavérica, se requiere en todos los casos de la aplicación de anticuerpo monoclonal Anti CD25.
2. En el paciente que se considere que existan además riesgo de daño nefrológico en el injerto, deberá darse de base el Tacrolimus; en caso de no haber riesgo, puede darse la terapia convencional con ciclosporina.

#### **CUADRO VI. ANOTACIONES ALGORITMO 3. MANEJO DEL RECHAZO AGUDO**

Actualmente los tiempos y manera de presentación del rechazo agudo se han modificado, debido al empleo de inmunosupresores más potentes y específicos; sin embargo, aún existe el 20% de pacientes que padecen este evento durante el primer año postrasplante.

Ante la elevación del 15 al 25% del valor basal de la creatinina y disminución notable de los volúmenes urinarios, se deberá sospechar de rechazo agudo, por lo que se iniciarán estudios



complementarios y realización de la biopsia para confirmar el diagnóstico, clasificar el rechazo (celular o humoral) y establecer la severidad del daño de acuerdo a la escala de Banff

En caso de rechazo agudo celular, grado Ia de Banff, se inicia con tres pulsos de metilprednisolona, esperando respuesta después de 72 hrs. hasta una semana después en el caso de ser favorable, se inicia con el tratamiento de mantenimiento según el esquema escogido.

En el caso de rechazo agudo grado II o mayor, o bien de tipo humoral está indicado iniciar anticuerpos policlonales.

Si no hubo restitución de la función renal con el esteroide, se intenta un segundo esquema de pulsos con metil prednisolona,

Al no tener respuesta satisfactoria se le catalogará como rechazo agudo corticorresistente y se realizará nueva biopsia para su confirmación; además de que con esta se definirá la viabilidad del injerto.

Si la biopsia reporta rechazo y sin daño severo de las nefronas, se procede a rescatar el riñón, empleando anticuerpos policlonales, con la dosis y tiempo ya definidos según el fármaco empleado.

El paciente que su riñón recuperó la función, se continuará con su triple esquema de mantenimiento.

En los pacientes cuyos injertos presentaron rechazo corticorresistentes, con daño de sus nefronas o que recibieron terapia de rescate y no recuperaron la función, deberán continuar con la terapia de la sustitución de la función renal.

#### **CUADRO VII. ANOTACIONES ALGORITMO 4. CONVERSIÓN DE CALCINEURÍNICOS A SIROLIMUS**

La nefropatía crónica, es hoy la preocupación de la comunidad comprometida con el avance de la inmunología. Aparece lentamente de meses a años produciendo pérdida progresiva de la función renal. De su origen, se mencionan varios procesos que ocurren sin tener alguno de ellos mayor importancia que el otro, pero que cada uno dejó marca de su presencia en el injerto; es por esto, que actualmente el sirolimus parece ofrecer la oportunidad de enlentecer este daño.

1. La biopsia renal realizada ante la sospecha de daño crónico en la función del injerto, define la posibilidad de emplear el sirolimus o bien de solo continuar bajo estrecha vigilancia.
2. Injertos con estudios histopatológicos clasificados con daño crónico banff 2<sup>a</sup> y 2b son candidatos a ser convertidos a sirolimus, de acuerdo al esquema de impregnación y mantenimiento, con lo correspondiente a la reducción y retiro del calcineurínico. El ajuste de la dosis se hará de acuerdo a los niveles séricos y valoración de la función renal, tomando

también en cuenta la cifra de la proteinuria.

El grado de daño 3ª de banff en el injerto, es controversial el empleo de sirolimus.

3. En el caso de que no haya estabilización de la función o bien se deteriore aun más, será necesario realizar una nueva biopsia encaminada a descartar un rechazo agudo agregado y dependerá del resultado si se inicia el rescate o bien solo se retornará a la terapia inmunológica previa.

## 6.3 MEDICAMENTOS

**CUADRO I. MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES EN TRASPLANTE RENAL**

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
3461	Azatioprina	Primer día de tratamiento como inducción, puede administrarse en el adulto por vía oral dosis de hasta 5 mg/Kg./día. La dosis en niños para trasplantes: 2 mg/Kg./día	50 mgs/envase con 50 tabletas	La terapia con azatioprina debe mantenerse indefinidamente, debido al riesgo de rechazo al injerto	Anorexia, náusea, vómito, leucopenia, anemia, pancitopenia, infecciones, hemorragias, hepatotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad	Con el alopurinol se inhibe su biotransformación y aumentan sus efectos adversos. Puede antagonizar el bloqueo neuromuscular producido por pancuronio.	Hipersensibilidad al fármaco, tratamiento previo con agentes alquilantes.
5308	Basiliximab	Dos dosis de 20mg cada una, la primera se administra mínimo 4 hrs. en el pre-trasplante disuelto en 50ml de solución fisiológica o glucosada para pasar de veinte a treinta minutos, la segunda dosis se aplica de manera semejante al 4° día del postrasplante	20 mg/ envase con uno o dos frascos ampula y una o dos ampollitas con 5 ml de diluyente.		Estreñimiento, infecciones del tracto urinario, dolor, náusea, edema periférico, hipertensión arterial, anemia, cefalea, hipercalcemia.	Ninguna de importancia clínica.	Hipersensibilidad al fármaco. Lactancia.

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
4294	Ciclosporina	La dosis inicial de la Ciclosporina recomendada es de 8-12 mg/Kg./día, dividida en dos tomas por vía oral. La dosis para niños y diabéticos es mayor 10 a 14 mg/Kg./día. Vía oral	Emulsión oral 100 mg/ envase con 50 ml y pipeta dosificadora.		Disfunción hepática y renal, hipertensión, temblor, cefalea, parestesia, anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, hiperlipidemia, calambres musculares, mialgia, hipertrichosis, fatiga.	Alimentos ricos en grasa o jugo de toronja aumentan su biodisponibilidad. Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, octreotida disminuyen su concentración. Eritromicina, claritromicina, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo, metoclopramida, anticonceptivos orales y alpurinol, aumentan su concentración. Administración conjunta con aminoglucósidos, amfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina, presentan sinérgia nefrotóxica. Puede reducir la depuración de digoxina, colchicina, lovastatina, pravastatina y prednisolona.	Hipersensibilidad al fármaco y al aceite de ricino polioximetilado cuando se administra por vía endovenosa.
4298			Ciclosporina modificada o ciclosporina en microemulsión 100 mg/ envase con 50 cápsulas				
4306			Ciclosporina modificada o ciclosporina en microemulsión 25 mg/ envase con 50 cápsulas.				
4236			50 mgs/ envase con 10 ampolletas con un ml.				

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
5085	Daclizumab	1mg/Kg. disuelto en 50 ml de solución fisiológica o glucosada para pasar de 15 a 30 minutos, en el pretrasplante de máximo 24 hrs. previas hasta una hora antes de la reperfusión renal, luego cada 14 días hasta completar un total de 5 dosis Esquema Dos dosis: la primera pre-trasplante y la segunda entre el día 7 a 10	25 mgs/ envase con 1 ó 3 frascos ampula con 5 ml.		Tos, vértigo, fatiga, cefalea, insomnio, temblor digital, vómito, disuria y dolor son los más comunes. Anafilaxia, sangrado, hipotensión o hipertensión e infección, suelen ser graves si se presentan.	Ninguna de importancia clínica.	Hipersensibilidad al fármaco. Reacciones de hipersensibilidad.
4234	Globulina Antilinfocito Humano	10-15 mg/Kg./día	50 mgs/ envase con 10 frascos ampula con 10 ml.	5 a 14 días dependiendo de la respuesta esperada para revertir el rechazo del injerto	Malestar, cefalea, convulsiones, hipotensión, tromboflebitis, dolor abdominal, depresión de la médula ósea; proclividad a infecciones.	Ninguna de importancia clínica.	Hipersensibilidad al fármaco. Administrar el medicamento por venoclisis lenta (4 horas). Refrigerar (de 2 a 8 °C). No usar soluciones que hayan sido preparadas con más de 12 horas de antelación.

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
4232	Globulina Equina Antitimocítica Humana	1-1.5 mg/Kg./día	50 mgs/ envase con 5 ampolletas de 5 ml.	5 a 14 días dependiendo de la respuesta esperada para revertir el rechazo del injerto	Fiebre, escalofrío, trombocitopenia, leucopenia, rash, infecciones sistémicas, alteraciones en las pruebas de funcionamiento renal y hepático, disnea,	Corticoesteroides, antimetabolitos y otros medicamentos inmunosupresores aumentan su efecto inmunosupresor y las reacciones adversas	Anemia aplásica susceptible de trasplante de médula ósea. Anemia aplásica secundaria a enfermedades neoplásicas, mielofibrosis, síndrome de Fanconi y anemias aplásicas secundarias o mielotóxicos o radiaciones. Alergia a inmunoglobulina de origen equino.

					<p>apnea, artralgias, dolor lumbar, dolor de pecho y dolor de espalda, dolor en epigastrio, diarrea, nauseas, vómitos, hipertensión, hipotensión, cefalea, mialgias, dolor de piernas, eosinofilia, infección por herpes simple, hiperglucemia, taquicardia, edema, desorientación, mareos, convulsiones, tos, anemia, granulocitopenia, insuficiencia cardiaca, tromboflebitis, vasculitis, linfadenopatía</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
0476	Metilprednisolona	1g. Intravenosos en bolo en el día 0 al 3 de efectuado el trasplante	Cada frasco ampula con liofilizado contiene Succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 500 mg de metilprednisolona/ envase con 50 frascos ampula y 50 ampolletas con 8 ml de diluyente.		Catarata subcapsular posterior, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, superinfecciones glaucoma, coma hiperosmolar, hiperglucemia, catabolismo muscular, cicatrización retardada, retraso en el crecimiento, trastornos hidroelectrolíticos.	Diuréticos tiazídicos, furosemide y anfotericina B aumentan la hipokalemia. Rifampicina, fenitoína y fenobarbital aumentan su biotransformación hepática. Los estrógenos disminuyen su biotransformación. Los antiácidos disminuyen su absorción. Con digitálicos aumenta el riesgo de intoxicación digitálica.	Hipersensibilidad al fármaco, tuberculosis activa, diabetes mellitus, infección sistémica, úlcera péptica, crisis hipertensiva, insuficiencias hepática y renal, inmunodepresión.
	Micofenolato						

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
0472	Prednisona	1-2 mg/Kg./día con reducción de 5 mg cada 4to día hasta alcanzar una dosis diaria de 10 a 15 mg/día	5 mgs/envase con 20 tabletas	Mantener hasta el año pudiendo reducirse a 7.5 y 5 mg en 24 hrs	Catarata subcapsular posterior, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis , superinfecciones glaucoma, coma hiperosmolar, hiperglucemia, hipercatabolismo muscular, cicatrización retardada, retraso en el crecimiento.	Con digitálicos aumenta el riesgo de arritmias cardiacas e intoxicación digitalica. Aumenta la biotransformación de isoniazida. Aumenta la hipokalemia con diuréticos tiazídicos, furosemida y anfotericina B. La rifampicina, fenitoína y fenobarbital aumentan su biotransformación hepática. Con estrógenos disminuye su biotransformación. Con antiácidos disminuye su absorción intestinal.	Hipersensibilidad al fármaco, micosis sistémica.
0473			50 mgs/ envase con 20 tabletas				
5086	Sirolimus		Solución cada ml contiene Sirolimus 1 mg/ envase con 60 ml.		Anemia, trombocitopenia, artralgias, cefalea y astenia, dislipidemias, hipertensión, edema periférico y hepatotoxicidad.	Los bloqueadores de calcio, diltiazem, nicardipina y verapamil, antimicóticos, antibióticos macrólidos y procinéticos gastrointestinales incrementan sus niveles.	Hipersensibilidad al fármaco o a tracolimus.
5087			1 mg/ envase con 60 grageas.				

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
5082	Tacrolimus	La dosis inicial recomendada varía de 0.1 a 0.3 mg/Kg./día. vía oral, dividida en dos dosis diarias.	5 mgs/ envase con 50 ó 100 cápsulas.		Cefalea, temblor, insomnio, diarrea, náusea, anorexia, hipertensión arterial, Hiperpotasemia o hipokalemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, anemia, leucocitosis, dolor abdominal y lumbar, edema periférico, derrame pleural, atelectasia, prurito, exantema, nefropatía tóxica.	Con bloqueadores de canales de calcio, procinéticos gastrointestinales, antimicóticos, macrólidos, bromocriptina, ciclosporina, aumenta su concentración plasmática. Con anticonvulsivos, rifampicina pueden disminuirla. Con otros inmunosupresores aumenta su efecto farmacológico y con ahorradores de potasio se favorece la hiperpotasemia.	Hipersensibilidad al fármaco.
5084			1 mg/ envase con 50 ó 100 cápsulas.				
5083	Tacrolimus	La dosis IV recomendadas de 0.025 a 0.075 mg/Kg./día. en infusión continua durante 24hrs	Inyectable 5 mgs / envase con 5 ó 10 ampolletas.		Cefalea, temblor, insomnio, diarrea, náusea, anorexia, hipertensión arterial, Hiperpotasemia o hipokalemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, anemia, leucocitosis, dolor abdominal y lumbar, edema periférico, derrame pleural, atelectasia, prurito, exantema, nefropatía tóxica.	Con bloqueadores de canales de calcio, procinéticos gastrointestinales, antimicóticos, macrólidos, bromocriptina, ciclosporina, aumenta su concentración plasmática. Con anticonvulsivos, rifampicina pueden disminuirla. Con otros inmunosupresores aumenta su efecto farmacológico y con ahorradores de potasio se favorece la hiperpotasemia.	Hipersensibilidad al fármaco.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Adu D, Cockwell P, Ives NJ et al. Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: Meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2003; 326: 789-93
2. Armenti, V.T. et al. Report from than National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2000; 123-34.
3. Bock HA, Gallati H, Zurcher R M, et al. A randomized prospective trial of prophylactic immunosuppression with ATG-Fresenius versus OKT3 after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59(6):830-840.
4. Brooks CD, Karl JJ, Fracom SF. ATGAM Skin Test Standardization: comparison of skin testing techniques in horse-sensitive and unselected human volunteers. *Transplantation* 1994; 58:1135-1137
5. Ciancio G, Burke GW, Stuart K, et al. Daclizumab induction, Tacrolimus, mycophenolate mofetil and steroids as an immunosuppression regimen for primary kidney transplant recipients. *Transplantation* 2002; 73: 1100
6. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, et al. A randomized long-term trial of Tacrolimus and sirolimus versus Tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) and sirolimus in renal transplantation. I. Drug interactions and rejection at one year. *Transplantation* 2004; 77: 244.
7. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, et al. A randomized long-term trial of Tacrolimus/sirolimus versus Tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral)/sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year. *Transplantation* 2004; 77:252
8. Colaboración AGREE. Evaluación de Guías de Práctica Clínica. Appraisal of Guidelines Research & evaluation (AGREE) Instrumento. Sep 2001: 1:20.
9. Cransberg K, Marlies Cornelissen EA, Davin JC, et al. Improved outcome of pediatric kidney transplantations in the Netherlands – effect of the introduction of mycophenolate mofetil. *Pediatr Transplant* 2005; 9:104
10. Charpentier B, Hiesse C, Lantz O, et al. Evidence that antihuman tumor necrosis factor monoclonal antibody prevents OKT3-induced acute syndrome. *Transplantation* 1993; 54:997.
11. Chapman JR, et al. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3015-3026
12. Cheuh SJ, Kahan BD. Clinical application of Sirolimus in renal transplantation: an up date. *Transplant International* 2005; 18: 261-277
13. Debets JMH, Leunissen KML, van Hoof HJ, et. Al. Evidence of involvement of tumor necrosis factor in adverse reactions during treatment of kidney allograft rejection with antithymocyte globulin. *Transplantation* 1989; 47:487.
14. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transp* 2004; 4: 1869-1875
15. Diekmann F, Campistol JM. Conversión de inhibidores de la calcineurina a Sirolimus en nefropatía crónica del injerto: Beneficios y riesgos. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 562-568
16. Dominguez J, et al. Conversion to Rapamicin immunosuppression in renal transplant recipients: report of an initial experience. *Transplantation* 2000; 70: 1244-1247
17. Filler G. Calcineurin inhibitors in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Drugs.* 2007; 9(3):165-74.
18. Filler G, Feber J, Lepage N et al. Universal approach to pharmacokinetic monitoring of immunosuppressive agents in children. *Pediatr. Transplant.* 2002; 6: 411-18.
19. Flechner, Stuart M., Zhou, Lingmei, et al. The impact of sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients *Transplantation.* 2003; 76(12):1729-1734.

20. Gaber AO, et al.. Results of Double Blind, Randomized, Multicenter, Phase III Clinical Trial of Thymoglobulin versus ATGAM in the Treatment of Acute Graft Rejection Episodes after Renal Transplantation. *Transplantation* 1998; 66:29-37
21. Gaber LW, et al . Correlation of histology to clinical rejection reversal: Thymoglobulin multicenter trial report. *Kidney Int.* 1999;55: 2415-27
22. Gaetano C, et al. Review of Major Clinical Trials with Mycophenolate Mofetil in Renal, Transplantation 2005;80:S191-S200.
23. Gallon LG, Winoto J, Leventhal JR, and Cols. Effect of prednisone versus No Prednisone as part of maintenance immunosuppression on long-term renal transplant function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1029-1038
24. Gantenbein H, Bachmann P, Huynh U, et al. Comparison of two Antilymphocyte globulins replacing cyclosporine A after first kidney allotransplantation and prolonged graft ischemia. *Clin Transplant* 1996; 10:384-385.
25. Gonwa, Thomas, Johnson, et al. Randomized trial of Tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years *Transplantation*. 2003; 75(12):2048-2053
26. Gonzalez Molina M, Serón D, García del Moral R, et al., for the Spanish Mycophenolate Mofetil and Chronic Graft Nephropathy Study Group. Treatment of chronic allograft nephropathy with mycophenolate mofetil after kidney transplantation: a Spanish Multicenter study. *Transplant Proc* 2002; 34: 335.
27. Greg A Knoll, Robert C Bell. Tacrolimus versus cyclosporine for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 1999; 318:1104-1107
28. Guttman RD, Fleming C. Sequential biological immunosuppression. Induction therapy with rabbit antithymocyte globulin. *Clin Transplant* 1997; 11:185-192.
29. Henricsson A, Husberg B, Bergentz SE. The mechanism behind the effect of ALG on platelets in vivo. *Clin Exp Immunol* 1977; 29:515-522.
30. International Neoral Renal Transplantation Study Group. (INRTSG) Randomized, international study of cyclosporine micro emulsion absorption profiling in renal transplantation with Basiliximab Immunoprophylaxis. *Am. J. Transplant.* 2002; 2: 157-66.
31. Jorgensen K, Povlsen J, Madsen S et al. C2 (2-h) levels are not superior to trough levels as estimates of the area under the curve in Tacrolimus-treated renal-transplant patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 1487-90.
32. Kesiske BL, Chakkerla HA, Louis TA, and Cols. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1910-1917
33. Kovac D, Kotnik V, Kandus A: Basiliximab and mycophenolate mofetil in combination with low-dose cyclosporine and methylprednisolone effectively prevent acute rejection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 37:4230, 2005
34. Kreis H, et al. Long term benefits with Sirolimus-Based therapy after early Cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(33): 809-817
35. Lawen JG, Davies EA, Mourad G, et al: Randomised double blind study of Immunoprophylaxis with Basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with mycophenolate mofetil-containing triple therapy in renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75:37
36. Legendre C, et al. Early Cyclosporine withdrawal with Sirolimus maintenance therapy in the presence of risk factors for reduced renal function: 5-year results from the Rapamune Maintenance regimen trial. *Transplant Int* 2005; ESOT, Geneve 2005.
37. Lilliu H, et al. Cost-minimization study comparing Simulect versus Thymoglobulin in renal transplant induction. *Clin. Transplant.* 2004; 18: 247-53.
38. Morales JM, Andrés A, Dominguez-Gil B, Arriola M, Gutiérrez MJ, Hernandez E, Ortuño T, Praga M. Ten years of treatment with Tacrolimus is related to an excellent renal function, allowing monotherapy in a large proportion of cases: unicentric results of the Tacrolimus versus cyclosporine A European Multicentric Study in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2005 Nov; 37(9):3738-42
39. Mulay AV, et al. Calcineurin inhibitor withdrawal from Sirolimus-based therapy in kidney transplantation: a Systematic review of randomized trial. *Am J Transplant* 2005; 5(7): 1748-1756

40. Mycophenolate Mofetil and Chronic Graft Nephropathy Study Group. (MMCGNSG). Mycophenolate mofetil reduces deterioration of renal function in patients with chronic allograft nephropathy. A follow-up study by the Spanish Cooperative Study Group of Chronic Allograft Nephropathy. *Transplantation* 2004; 77: 215.
41. Oberbauer R, et al. Early Cyclosporine withdrawal from a Sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transplant Int* 2005; 18(1): 22-28
42. Ojo AO, et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57:307-313
43. Pascual J, Quereda C, Zamora J, and Cols. Spanish Group for Evidence-Based Medicine in renal transplantation steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Transplantation* 2004; 78: 1548-1556
44. Pelletier RP et al. The impact of mycophenolate mofetil dosing patterns on clinical outcome after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17: 200-205
45. Rostaing L, Kantorovich D, Mourad G, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with Tacrolimus, mycophenolate mofetil, and Daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 807.
46. Rubin RH. Preemptive therapy in immunocompromised hosts. *N Engl J Med* 1991; 324:1057-62
47. Siddiqi NA, Meurer LN, Hariharan S. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil (MMF): a pooled analysis of randomized, double blind, prospective Multicenter trials. *Am J Transplant* 2003; 3: 217
48. Sinclair NR. Low-dose steroid-therapy in cyclosporine-treated renal-transplant recipients with well-functioning grafts. *CMAJ* 1992 September 1; 147(5):645-657
49. Sollinger H, Kaplan B, Pescovitz MD, et al. Basiliximab versus antithymocyte globulin for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2001; 72: 1915
50. Starzl TE, Porter KA, Iwasaki Y, et al. The use of heterologous antilymphocyte globulins in human. In: Wolstenholme GEW, O'Connor M. eds. *Antilymphocyte Serum*. Boston: Little, Brown, 1967:1-7
51. Tatum AH, Bollinger RR, Sanfilippo F. Rapid serologic diagnosis of serum sickness from Antilymphocyte globulin therapy using enzyme immunoassay. *Transplantation* 1984; 38:582-586.
52. Thomas JM, Carver FM, Halsch CE, et al. Suppressor cells in Rhesus monkeys treated with antithymocyte globulin. *Transplantation* 1982;34:83-89
53. Tran HTB, Acharya MK, McKay DB, et al. Avoidance of cyclosporine in renal transplantation: effects of Daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1903
54. Trevillan P, Therapeutic drug monitoring. *Nephrology* 2007;12:S57-S65
55. Vanrenterghem Y, Van Hoof JP, and Cols. Minimization of immunosuppression therapy after renal Transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2005; 5: 87-95
56. Vincenti F, Kirkman R, Light S, et al. Interleukin-2-receptor blockade with Daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 161.
57. Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C, et al. Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 1282.
58. Vincenti F, Monaco A, Grinyo J, and Cols. Multicenter randomized prospective trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving Basiliximab, cyclosporine micro emulsion and mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2003; 3(3): 306-311
59. Webster, A. Woodroffe, R. Taylor, R. Craig, J. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *BMJ*. 2005 October 8; 331(7520): 810.
60. Zimmerman JJ, Kahan BD. Pharmacokinetics of Sirolimus in stable renal transplant patients alters multiple oral dose administration. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 405-415

## 8. AGRADECIMIENTOS

El grupo de trabajo manifiesta su sincero agradecimiento a quienes hicieron posible la elaboración de esta guía, por contribuir en la planeación, la movilización de los profesionales de salud, la organización de las reuniones y talleres, la integración del grupo de trabajo, la realización del protocolo de búsqueda y la concepción del documento, así como su solidaridad institucional.

NOMBRE	CARGO/ADSCRIPCIÓN	INSTITUCIÓN
Srita. Laura Fraire Hernández	Secretaria División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE	Instituto Mexicano del Seguro Social
Srita. Alma Delia García Vidal	Secretaria División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE	Instituto Mexicano del Seguro Social
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE	Instituto Mexicano del Seguro Social
Lic. Cecilia Esquivel González	Analista	UMAE HE CMNR
Lic. Uri Iván Chaparro González	Analista	UMAE HO CMN SIGLO XXI



## 9. COMITÉ ACADÉMICO

**Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad/ CUMAE  
División de Excelencia Clínica  
Instituto Mexicano del Seguro Social/ IMSS**

Dr. Alfonso A. Cerón Hernández	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Jefe de Área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	
Dr. Antonio Barrera Cruz	
Dra. Aidé María Sandoval Mex	
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	
Dra. Agustina Consuelo Medécigo Micete	Coordinadores de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	
Dr. Carlos Martínez Murillo	
Dra. Sonia P. de Santillana Hernández	Comisionadas a la División de Excelencia Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador