

ABSORCIÓN RELATIVA DE NEORAL[®] (realizar en la primera semana postrasplante renal)

$$\text{Absorción relativa} = \frac{\text{Nivel de } C_2}{\text{Dosis de la mañana de CsA (mg/kg)}}$$

Ejemplo: paciente con nivel $C_2 = 2.000$ y dosis de 5 mg cada 12 horas de Neoral.

$$\text{A.R.} = \frac{2.000}{5} = 400.$$

- Altos absorbedores: > 300
- Bajos absorbedores: < 200.

El problema se centra en los bajos absorbedores. Inicialmente aumentar dosis. Si persiste el problema cambiar de IS o agregar otros IS, si no los recibe.

NIVELES VALLE DE CsA A MANTENER EN EL POSTRASPLANTE CON PROTOCOLO DE TRIPLE TERAPIA CON MMF (TDX monoclonal).

1 ^{er} Mes:	200-275 ngr/ml
2 ^o Mes:	175-225 “
3 ^{er} Mes:	150-200 “
4 ^o -6 ^o Mes:	150-175 “
7 ^o -9 ^o Mes:	125-150 “
10 ^o -12 ^o	En torno a 125 “
A partir del año:	En torno a 100 “

NIVELES VALLE DE CsA A MANTENER EN EL POSTRASPLANTE RENAL CON TRIPLE INMUNOSUPRESIÓN (CsA-PREDNISONA-AZATIOPRINA) MEDIANTE DETERMINACIÓN POR TDX (ng/ml).

1^{er} mes	275-300
2^o mes	250-275
3^{er} mes	225-250
4^o-6^o mes	200-225
6^o-9^o mes	175-200
9^o-12^{avo} mes	150-175
A partir del año	125-150

PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESIÓN TRIPLE CON TACRÓLIMUS Y MMF.

El tacrolimus se encuentra aprobado como tto. primario en la prevención del rechazo agudo y como terapéutica de rescate del rechazo agudo corticorrresistente o refractario.

PRESENTACIÓN:

- Tacrolimus (Prograf): Cápsulas de 0.5, 1 y 5 mg y ampollas de concentrado para administración iv con 5 mg/ml.
- Micofenolato (CellCept): Cápsulas de 250 y 500 mg.

PAUTA DE INMUNOSUPRESIÓN:

- **Prednisona:**

Urbasón 20 mg iv antes de la intervención. Seguir según pauta habitual en dosis de 20 mg/día, oral o iv, en 2 dosis. En pacientes con más de 80 kg o menos de 50 ajustar dosis en 0.3 mg/kg/día, también en dos dosis.

Pauta de reducción:

- 4ª semana: 15 mg/día (2 dosis).
- 6ª semana: 12.5 mg/día (1 dosis).
- 8ª semana: 10 mg/día (1 dosis).
- 12ª semana: 7.5 mg/día

Reducciones posteriores de dosis se harán de forma individualizada.

- **Tacrolimus:**

- Vía oral: Vía ideal de administración. Dosis inicial de 0-15- 0.2 mg/kg/día en 2 dosis diarias (cada 12 horas), iniciándose unas 3-6 horas previas al trasplante o dentro de las 24 horas siguientes. Debe de tomarse con agua y puede pasarse por SNG si es preciso. La absorción es menor cuando el FK se administra con las comidas por lo que esta droga debe de darse idealmente 1 hora antes o al menos 2 horas después de las comidas. La absorción es bilis independiente.
- Vía intravenosa: Sólo cuando no sea utilizable la vía oral. Riesgo de reacciones alérgicas similares a las que ocurren con la CsA iv (riesgo de reacciones cruzadas). La equivalencia respecto a la dosis oral es de 1/5, así la dosis inicial de FK sería de 0.03-0.04 mg/kg/día, diluido en suero glucosado 5% o salino (25-250 cc) en botella de cristal o polietileno, pero no PVC, a pasar en infusión continua en 24 horas. Una vez preparada la solución debe de utilizarse dentro de 24 horas. No se precisa proteger la solución de la luz.

- Pacientes pediátricos: Precisan dosis orales o iv de 1.5 a 2 veces superiores a las de los adultos, así la dosis oral inicial será de 2.5-4 mg/kg/día, en dos dosis.
- Monitorización: Precisa monitorización al igual que la CsA determinándose “niveles valle predosis”. Los ajustes deben de hacerse cada 72 horas dado el comportamiento farmacocinético del FK.
- Métodos: MEIA-IMX monoclonal (enzimoinmunoensayo semiautomático). Es el que se realiza en nuestro hospital. Detecta niveles > a 3 ng/ml.
- Niveles: La toxicidad aumenta notablemente con niveles > a 20 ngr/ml. En cualquier caso los datos clínicos (toxicidad/rechazo) deben de tener prioridad sobre los niveles.

Por IMX:	1 ^{er} mes:	12-15 ng/ml
	2 ^o -3 ^{er} mes:	10-12 ng/ml
	4 ^o -12 ^o mes:	8-10 ng/ml
	> 1 ^{er} año:	5-8 ng/ml

Las modificaciones en la dosis deben de ser en torno a 15-20% de la dosis previa.

En caso de rechazo agudo además de administrar bolus de esteroides se incrementará la dosis de tacrolimus en torno a un 20% (deseables niveles superiores a 15 ngr/ml.)

- Interacciones: Básicamente las mismas que afectan a la ciclosporina.

▪ Micofenolato:

Administrar 1 gramo oral cada 12 horas a iniciar, idealmente, dentro de las 48-72 horas siguientes al trasplante. En niños con menos de 40 kg de peso administrarlo en dosis de 25 mg/kg/día.

No abrir las cápsulas y administrarlo preferentemente fuera de las comidas.

Se dispone de una presentación para administrar por vía endovenosa, en las mismas dosis que por vía oral, también cada 12 horas.

La asociación de tacrolimus y MMF produce interacción entre ambos, aumentando en las semanas siguientes al trasplante los niveles de ácido micofenólico (MFA), metabolito activo del MMF. Dada esa circunstancia es preciso reducir la dosis de MMF a 500 mg cada 12 horas a partir de la 4^a- 8^a semana, según evolución clínica y datos de toxicidad (digestiva, médula ósea, etc). La asociación no produce modificación en los niveles de tacrolimus.

La anterior recomendación se podrá modificar a partir del momento en que se monitoricen los niveles valle de MFA, que se mantendrán entre 2.5-4 µg/ml.

PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA (común a todos los protocolos):

Perioperatoria: Monocid 1 gramo iv. administrado previo a la intervención (dosis única). En pacientes alérgicos a la penicilina se administrará clindamicina 600 mg iv antes de la intervención y completar 3 dosis más, cada 6 horas, postrasplante.

Seprin Forte: 1 comprimido cada 24-48 horas, una vez establecida tolerancia oral. Mantener el tto. durante seis meses, excepto en pacientes con sirolimus en que se mantendrá de forma indefinida.

Itraconazol: dosis de 200 mg diarios con la comida, a partir de que se establezca tolerancia oral. Mantener el tto. durante los 3 primeros meses.

Valganciclovir: se administrará vía oral, ajustando dosis según función renal, en pacientes seronegativos que reciban un injerto de un donante seropositivo. Medicación de uso compasivo, se iniciará una vez establecida tolerancia oral y se mantendrá el tto. durante 12-16 semanas.

RESCATE PARA TACROLIMUS EN PACIENTES QUE RECIBEN CICLOSPORINA

INDICACIONES:

- Rechazo córticorresistente o refractario (resistente a agentes antilinfocitarios).
- Rechazo recurrente.
- Síndrome hemolítico-urémico.
- Alteraciones cosméticas:
 - Brutalización facial.
 - Hipertrichosis.
- Hipertrofia gingival de difícil control.
- Hiperlipidemia severa (valorar).
- Intolerancia/ toxicidad por CsA.

PAUTA:

Si el paciente tiene niveles C2 de CsA por encima del rango terapéutico, suspender la CsA 24 horas antes de introducir el tacrolimus. Con niveles en rango o infraterapéuticos suspenderla 12 horas antes.

Iniciar tacrolimus, vía oral, en dosis de 0.15-0.2 mg/kg/día (2 dosis). Como regla de mano se divide la dosis total de CsA entre 30, por ejemplo si el paciente recibe 300 mg/día de CsA la dosis de tacrolimus que le correspondería sería de 5 mg/12 horas.

Niveles a obtener:

Dependerán de la fase postrasplante en que se haga el rescate, según están protocolizados y de cual sea la causa por la que se realiza el rescate (inmunológica vs no inmunológica).

En pacientes en los que el cambio se haga por rechazo, deberán obtenerse niveles — 15 ng/ml (hasta que revierta o se estabilice la función renal), o incluso superiores si persisten datos de rechazo en biopsia de control y el paciente los tolera. Es importante recordar que la

respuesta puede diferirse incluso semanas, por lo que es fundamental no retirar el tratamiento prematuramente (seguimiento por biopsia).

PROTOCOLO DE TRIPLE INMUNOSUPRESIÓN CON MICOFENOLATO

PRETRASPLANTE:

1. URBASÓN: 20 mg I.V.
2. CICLOSPORINA NEORAL (oral o equivalente I.V.): 8 mg/kg, como dosis de carga en las horas previas a la intervención.

POSTRASPLANTE:

1. PREDNISONA: 10 mg/12 horas. A partir del segundo mes reducir a 15 mg/día y a partir del tercer mes 10 mg/día. Ajustes posteriores de forma individualizada.
2. CICLOSPORINA: 8 mg/kg/día (4 mg/kg/12 horas) a partir del primer día. Ajustar según niveles C2, siendo importante obtenerlos dentro de la primera semana. De no ser así realizar curva de absorción relativa y decidir según el paciente sea alto o bajo absorbedor.

3. MICOFENOLATO MOFETIL (CELLCEPT):

- ◆ **PRESENTACIÓN**: Cápsulas de 250 y 500 mg.
- ◆ **POSOLÓGIA**: 1 gr oral /12 horas a iniciar en lo posible dentro de las 72 horas siguientes al trasplante. En niños con menos de 40 kg de peso, administrar 25 mg/kg. Mejor administrarlo fuera de las comidas aunque no es imprescindible. No abrir las cápsulas.

Esta droga no se dializa ni requiere ajuste en pacientes con insuficiencia renal y hepatopatía.

- ◆ **MONITORIZACIÓN**: La determinación de ácido micofenólico (MFA) no se realiza de forma sistemática. El rango terapéutico no está bien definido aunque posiblemente se sitúe entre 2.5-4 µgr/ml
- ◆ **CONTRAINDICACIONES**:
 - Embarazadas: Realizar test de embarazo en el momento del trasplante.
 - Leucopenia: (< 3.500) o trombopenia (< 50.000).
 - Hipersensibilidad a la droga.
 - Enfermedad digestiva activa: Ulcus gastroduodenal, diarrea (+ de 5 deposiciones) y otras a individualizar.

- Pacientes que reciben azatioprina u otras drogas mielosupresoras.
- ◆ INTERACCIONES: Todavía mal definidas. La única bien descrita es con la colestiramina que reduce el área bajo la curva en al menos un 40%. Es posible que en algunos pacientes interaccionen el Aciclovir y el MMF elevándose los niveles plasmáticos de ambas drogas.
No demostrada interacción clínica entre MMF e ingesta de alimentos, antiácidos, ciclosporina, ganciclovir, valganciclovir, TMP-SMX, alopurinol u otras drogas de uso habitual en el postrasplante.
- ◆ EFECTOS ADVERSOS:
 - Digestivos: Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento.
 - Depresión medular: Leucopenia, trombopenia, anemización.
 - Incremento de infecciones oportunistas sobre todo enfermedad por CMV.
 - Metabólicas: Inhabituales.

Suele ser suficiente con reducir la dosis para controlar estos problemas. Si la sintomatología es severa y en caso de enfermedad por CMV, sobre todo si se precisa administración de Ganciclovir I.V, habrá que suspender transitoriamente el tratamiento.

- ◆ TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO:
Inicialmente se administrarán 3 bolus de esteroides en pauta habitual. En caso de ausencia de respuesta se valorará aumentar la dosis de MMF a 3 gr/día o bien rescatar al paciente para tacrólimus (Ver protocolo de rescate), siempre previa biopsia renal.

NIVELES RECOMENDADOS DE CsA (C₂)

PRIMER MES:	1.700 ng/ml.
SEGUNDO MES:	1.500
TERCER MES:	1.300
CUARTO-SEXTO MES:	1.100
SÉPTIMO-DUODÉCIMO MES:	800-1.000
> 12 MESES:	600-800 ng/ml.

Cambios de dosis:

$$\text{Nueva dosis} = \frac{\text{Nivel C}_2 \text{ deseado} \times \text{dosis actual}}{\text{Nivel C}_2 \text{ actual}}$$

Existe una relación lineal entre valores C₂ como objetivo a alcanzar y dosis de Neoral, así, si un paciente necesita un incremento del 20% en el nivel de C₂ la dosis de Neoral se aumentará un 20%. Viceversa si precisa reducción el nivel de C₂.

PROCOLO BIOPSIA TRASPLANTE RENAL

NOMBRE: _____ **EDAD:** _____ **SEXO:** _____
BIOPSIA Nº: _____ **FECHA:** _____ **NEFROLOGÍA Nº:** _____
M.E. Nº: _____ **Nº.H.C:** _____ **MATERIAL:** Cilindro
Lumbotomía
Nefrectomía

ENFERMEDAD RENAL PREVIA:

Biopsia previa: SI
NO **Nº biopsia:** _____

TRASPLANTE Fecha: _____ **Cadáver:** SI
NO **Edad donante:** _____
Comp. HLA: _____
Creatinina: _____

Tiempo de isquemia: _____

RESUMEN CLÍNICO:

T.A.: _____ **N.T.A. post-trasplante:** SI
NO **Sospecha infección viral:** SI
NO **Tratamiento:** _____

ANALÍTICA:

▪ **SANGRE:** Creatinina: _____ LDH: _____ Niveles tacro.: _____
Niveles CsA: _____
▪ **ORINA:** Sedimento: _____ Proteinuria: _____

DIAGNÓSTICO CLÍNICO PRESUNCIÓN / COMENTARIO QUIRÚRGICO:

PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESIÓN CON BASILIXIMAB

El basiliximab (Simulect) es un anticuerpo monoclonal quimérico frente a la cadena alfa del receptor linfocitario de la IL-2 (IL-2 R), CD 25. Combina la región variable completa del anticuerpo monoclonal murino con las regiones constantes, de cadenas pesadas y ligeras, humanas. Dada esta estructura, rara vez se producen anticuerpos anti-idiotipo (0.4% de los casos).

INDICACIONES:

En tanto no se disponga de más información clínica y dado el coste del fármaco (390.000 pts por dosis), las indicaciones aprobadas por la Comisión de Farmacia son:

- Donantes añosos (> 60 años).
- Donantes en asistolia.
- Cuando se prevean tiempos de isquemia fría superiores a las 24 horas.
- Otras indicaciones a individualizar por el Nefrólogo, en situaciones de elevado riesgo isquémico sobre el injerto.
- No indicado como inducción en pacientes de alto riesgo inmunológico, en estos casos utilizar la pauta habitual con timoglobulina u OKT3.

PAUTA DE INMUNOSUPRESIÓN:

- **Simulect:** se presenta en ampollas de 20 mg administrándose la primera dosis antes del trasplante renal (una vez asegurados de que se va a realizar) y una segunda y última dosis al cuarto día postrasplante.

No son precisos ajustes en función del peso, edad, raza o filtrado glomerular.

Una vez reconstituida la solución, se administra en infusión durante 20-30 minutos, en suero fisiológico o glucosado al 5% y sin mezclarse con otras sustancias.

El efecto inmunosupresor de este fármaco se mantiene durante 30-45 días.

- **Esteroides:** antes del trasplante renal administrar 250 mg de Urbasón. A partir del primer día seguir con la pauta habitual de 10 mg de Prednisona cada 12 horas.
- **Ciclosporina:** iniciar su administración en dosis habitual de 8 mg/kg en las siguientes condiciones
 1. Cuando la creatinina plasmática descienda por debajo de 3.5 mg.
 2. En injertos no funcionantes a partir del décimo día.Mantener los niveles C2 dentro del rango terapéutico habitual.

No está aprobada la asociación de Simulect y **Tacrolimus** (uso compasivo) pero en caso de usarlo se administrarán las dosis habituales manteniendo los mismos niveles que con otros protocolos.

- **Micofenolato Mofetil:** utilizar dosis iniciales de 1 g cada 12 horas iniciado tan pronto se obtenga tolerancia oral.

EFFECTOS ADVERSOS DEL SIMULECT:

No induce síndrome de liberación de linfocinas y no se han descrito interacciones con otros fármacos. Tendencia a incrementar la incidencia de infecciones por CMV.

Debe de observarse una especial precaución en aquellos pacientes en los que se administró una primera dosis de Simulect y después no fueron trasplantados, dado que pueden producirse reacciones anafilácticas.

PROFILAXIS ANTI-CMV:

Administrar ganciclovir iv, según función renal, durante 10 a 14 días, en todos los pacientes excepto en la combinación D (-) R (-). En caso de D (+) y R (-) introducir ganciclovir oral en dosis de 500 mg cada 12 horas durante 16 semanas.

PROTOCOLO RIÑÓN-PÁNCREAS

ESTUDIO DE RECEPTOR (resumen)

- **Laboratorio de Inmunología**
 - Grupo sanguíneo.
 - Tipaje HLA: A,B,DR.
 - Ac. linfocitotóxicos.

- **Laboratorio de Hematología, Bioquímica y Coagulación.**
 - Hemograma completo, hemoglobina glicosilada.
 - Bioquímica completa.
 - Proteinograma y perfil lipídico.
 - Pruebas de coagulación.

- **Laboratorio de Hormonas**
 - Péptido C libre.
 - Anticuerpos anti-insulina.
 - Anti-GAD (Anticuerpos antiislole, frente a la glutámico ácido descarboxilasa).
 - PTH.

- **Laboratorio de Microbiología**
 - Seroaglutinaciones, lues, y toxoplasma (opcionales).
 - Serología vírica (HVC, HVB, HIV, CMV, EBV, VZV, VHS).

- **Servicio Radiodiagnóstico**
 - Rx tórax AP y L.
 - Série ósea.
 - TEGD.
 - Ecografía abdominal.
 - Cistouretrografía permiccional.
 - DIVAS (ilíaco y carotídeo).

- **Otras exploraciones**
 - PPD.
 - Pruebas funcionales respiratorias (opcionales).
 - Evaluación oftalmológica.
 - Ecocardiograma.
 - Gammagrafía cardíaca con MIBI-Dipiridamol o ergometría de stress con dobutamina.
 - Coronariografía (si procede) .

- Registro Holter y tests autonómicos cardíacos (si proceden).
- EMG y VCN.

TRASPLANTE DE RIÑÓN-PÁNCREAS

Combinaciones a considerar

1. Trasplante simultáneo de riñón-páncreas (SRP), con órganos procedentes del mismo donante.
2. Trasplante de páncreas después de un trasplante renal (PDR).
3. Trasplante de riñón después de uno pancreático (RDP).

Una opción adicional, diferente, es el trasplante pancreático aislado en un paciente diabético con función renal conservada.

Trasplante simultáneo riñón-páncreas

Indicaciones.- Según el documento de consenso, elaborado por la ONT en 1995, serían:

- Diabetes mellitus tipo I, insulino dependiente (péptido C basal < 0.2 ng/ml).
- IRCT en diálisis.
- Menores de 50 años de edad (idealmente menores de 45 años).
- Ausencia de contraindicaciones.

Estas indicaciones, evidentemente restrictivas, han sido ampliadas en algunos programas incluyendo receptores de más edad y pacientes diabéticos con péptido C elevado. En nuestro caso estos enfermos serán evaluados de forma individualizada. El documento de la ONT recomienda también que una vez en diálisis, los pacientes candidatos sean trasplantados lo antes posible al objeto de evitar la progresión de las complicaciones derivadas de la enfermedad.

Contraindicaciones.- Obviamente cualquier contraindicación formal para un trasplante renal. Además:

- Patología cardiovascular, no solucionable antes del trasplante mediante cirugía, angioplastia, stent, etc.
- Infarto agudo de miocardio reciente (< 6 meses).
- Miocardiopatía evolucionada (FE < 50%).
- Obesidad (> 50% del peso ideal o peso superior a 100 kg.).
- Tabaquismo activo.
- Drogadicción o etilismo.
- Neuropatía autonómica incapacitante (paciente encamado).
- Historia de incumplimiento terapéutico (individualizado).
- Antecedentes de neoplasia (individualizada).
- Enfermedad psiquiátrica activa.

No constituyen contraindicación la presencia de ceguera, amputación mayor o enfermedad cardiovascular previa, estable y que no requiera medidas activas sobre ella.

Evaluación del paciente candidato a un trasplante SRP

Va dirigida a :

- Excluir pacientes con contraindicaciones absolutas.
- Detectar patología que precise ser solucionada antes del trasplante.
- Establecer la situación basal del paciente cara a poder seguir su evolución después del trasplante.

Como siempre la historia clínica y una exploración completa, serán la base para dirigir la evaluación. Dado que, la mortalidad de origen cardiovascular es más de 40 veces superior que en la población general, la evaluación en este sentido será prioritaria, lo mismo que la de otros órganos que puedan verse afectados por la diabetes y puedan condicionar la evolución del trasplante, por ejemplo la vejiga.

- 1. Evaluación cardíaca.** Podemos dividirla en pacientes de riesgo bajo y en pacientes de riesgo medio-alto.
 - **Pacientes de riesgo bajo.** Incluye pacientes de menos de 35 años de edad sin otros factores de riesgo. Se realizarán test de stress con talio-dipiridamol o un ecocardiograma de stress con dobutamina. Si son positivos o dudosos se realizará coronariografía.
 - **Pacientes de riesgo medio-alto.** Consideramos dentro de este grupo:
 - a) Pacientes mayores de 35 años, sobre todo varones.
 - b) Diabetes de más de 25 años de evolución.
 - c) Fumadores.
 - d) Amputación mayor previa.
 - e) Enfermedad cardiovascular previa.
 - f) Enfermedad cerebrovascular previa.
 - g) Hiperlipidemia.
 - h) HTA de larga evolución, con repercusión visceral.
 - i) Historia familiar positiva.

En este grupo se realizará directamente coronariografía. El umbral para realizar angiografía debe de ser deliberadamente bajo (cuando se realizan coronariografías de forma sistematizada, se encuentran estenosis significativas en el 25-50% de los pacientes, según diversas series). En pacientes con IRC en situación preterminal, se diferirán los

estudios con contraste hasta que el paciente esté incluido en diálisis, excepto que exista indicación clínica.

Se incluirá en el protocolo un ecocardiograma en todos los pacientes.

En pacientes con evidencia de neuropatía autonómica, se remitirán a Cardiología para registro Holter y estudio de los reflejos cardíacos autonómicos y vasomotores periféricos, ya que su afectación conlleva un mayor riesgo de muerte súbita y podrían beneficiarse de la implantación de un desfibrilador u otras medidas terapéuticas.

Si el paciente permanece en lista de espera debe de incluirse una gammagrafía con talio o un ecocardiograma con dobutamina, anualmente.

2. Evaluación vascular periférica.

- **Vasculatura ilíaca.** En pacientes con historia clínica positiva o soplos locales, se iniciará el estudio con una radiografía de abdomen y un doppler. Otras exploraciones radiológicas se indicarán previa consulta a Cirugía Vascular.
- **Vasculatura carotídea.** En pacientes con enfermedad cerebrovascular previa, episodios isquémicos transitorios o soplos locales, se indicará un doppler carotídeo. Otras exploraciones, previa consulta a Cirugía Vascular.

3. Evaluación urológica. Los estudios funcionales no suelen ser necesarios en pacientes asintomáticos con diuresis conservada. Previa consulta a Urología, se realizarán estudios radiológicos y urodinámicos en pacientes sintomáticos, aquéllos sin diuresis residual y en pacientes con evidencia de neuropatía autonómica. La evaluación urológica es obligatoria en aquellos pacientes en los que la derivación del páncreas exocrino vaya a ser a vejiga.

4. Evaluación neurológica. Realizar además velocidad de conducción nerviosa y electromiograma.

5. Evaluación endocrinológica. Incluirá, además de glucemia basal, las siguientes:

- Hemoglobina glicosilada.
- Péptido C libre basal.
- Anticuerpos antiinsulina.
- Anti GAD. Son anticuerpos antiislotos, específicamente frente a la glutámico ácido descarboxilasa. Se consideran positivos valores superiores a 2 U/ml.

6. Evaluación ocular. Incluirá una evaluación oftalmológica completa.

7. Evaluación digestiva. Se realizará de forma individualizada.

- Gastroscopia y/o colonoscopia en pacientes con historia clínica positiva, sobre todo con datos de actividad.
- Evaluación isotópica del vaciamiento gástrico en pacientes con gastropatía sintomática.
- Tránsito intestinal .
- Ecografía de tracto biliar. Indicar colecistectomía (preferiblemente laparoscópica) en aquellos pacientes con colelitiasis.

8. Evaluación ginecológica. Obligatoria en todas las candidatas. Mamografía en mujeres mayores de 40 años y cuando esté indicada.

9. Marcadores de infección.

- Serología: HIV, HBV, HCV, CMV, EBV, HSV y VZV.
- Otros marcadores (toxoplasma, lues, etc.) según historia clínica y factores epidemiológicos locales.
- PPD, según datos de historia clínica.

10. Evaluación inmunológica.

- Grupo sanguíneo ABO.
- Tipaje HLA.
- Anticuerpos linfocitotóxicos (PRA).

11. Otras exploraciones. Se indicarán de forma individualizada.

- Pruebas funcionales respiratorias.
- Consulta Psiquiatría.
- Evaluación dentaria.

Por lo demás se incluyen todas aquellas pruebas habituales en el candidato a trasplante renal.

La mayoría de las exploraciones anteriores, se reevaluarán periódicamente si el paciente permanece en lista de espera más de 12 meses o si desarrolla alguna nueva manifestación clínica.

Evaluación del donante

La calidad del donante es, posiblemente el mayor determinante en la evolución del trasplante de páncreas.

- **Edad:** de 10 a 50 años.
- **Peso:** superiores a 30 kg y sin obesidad franca.
- **Causas de exclusión:**
 - Criterios habituales de exclusión.
 - Historia de pancreatitis.
 - Etilismo.
 - Esplenectomía previa.
 - Diabetes mellitus tipo I o II.
 - Traumatismo abdominal que se asocie a contaminación bacteriana.
 - Antecedentes de cirugía duodenal o pancreática.
 - Alteración macroscópica del páncreas: fibrosis, infiltración grasa, calcificaciones, hematoma, etc.

La presencia de hiperglucemia o hiperamilasemia aisladas no son per se contraindicaciones absolutas, siempre que el paciente no tenga historia de diabetes (si es preciso determinar hemoglobina glicosilada) y la exploración macroscópica del páncreas sea normal.

Idealmente, los tiempos de isquemia fría deben de ser inferiores a quince horas, aunque son aceptables isquemias de hasta 24 horas.

Histocompatibilidad

En el trasplante SRP sólo 0 incompatibilidades HLA ofrecen un beneficio significativo. El trasplante por tanto se hará con compatibilidad ABO y prueba cruzada negativa.

Derivación del páncreas exocrino

Puede hacerse mediante derivación entérica (a yeyuno o íleon) o vesical. En principio usaremos la derivación entérica salvo que no sea posible. En este caso el drenaje venoso se hará vía portal, a través de la mesentérica superior y si no es factible será sistémico a través de los vasos ilíacos. En caso de drenaje vesical el drenaje venoso será a los vasos ilíacos.

Inmunosupresión

Se realizará con cuádruple secuencial, combinando esteroides, Simulect, Tacrólimus y MMF. Opcionalmente el tacrólimus podrá sustituirse por CsA neoral. En pacientes considerados de

alto riesgo inmunológico (criterios habituales) se utilizará timoglobulina en lugar del Simulect.

1. Esteroides.- Según el siguiente esquema:

- a. **Día 0:** 500 mg i.v. de 6-MP, previos a la cirugía (y después de realizada la prueba cutánea con ATG).
- b. **Días 1 y 2:** 250 mg i.v. de 6-MP (dosis única).
- c. **Día 3:** prednisona 15 mg cada 12 horas (oral o equivalente i.v.).
- d. **Día 30:** prednisona 15-0-10 mg.
- e. **Día 45:** prednisona 10-0-10 mg.
- f. **Día 60:** prednisona 10-0-5 mg.
- g. **Día 90:** prednisona 10-0-0 mg.

La dosis de mantenimiento a partir del sexto mes oscilará entre 5-10 mg/24 horas. La retirada de esteroides, en pacientes estables y si existe indicación clínica, se hará no antes del 6º mes y a razón de 2.5mg cada 2 semanas. Se vigilará estrechamente al paciente durante el período de reducción y en las semanas posteriores a su total retirada y se hará especial hincapié en mantener la inmunosupresión en las dosis y rangos establecidos para cada fase postrasplante.

2. Basiliximab (Simulect): Una vez confirmada la intervención se administrará una dosis iv. de 20 mg (dosis fija independiente del peso). Se repetirá la misma dosis del cuarto día postrasplante.

En caso de no disponerse de Basiliximab, se empleará Daclizumab (Zenapax) en dosis de 2 mg/kg a utilizar el día 0, inmediatamente antes de la intervención y una segunda dosis entre los días 10-14 postrasplante.

3. Tacrólimus.- Se introducirá cuando el paciente presente una creatinina igual o inferior a 4 mg/dl o en su defecto, dentro de las 48 horas previas a la finalización del tratamiento con Timoglobulina.

Se administrará preferentemente por v.o. en dosis de 0.2 mg/kg/día administradas cada 12 horas. De ser precisa la vía intravenosa (1/5 de la dosis oral) se administrará en infusión continua durante 24 horas.

En ausencia de toxicidad, se mantendrán los siguientes niveles valle:

1º y 2º mes: 12-16 ng/ml.

3º mes: 10-12 ng/ml.

4º-6º mes: 8-12 ng/ml.

Después del 6º mes: 7-10 ng/ml.

Se ajustarán al alza en caso de rechazo agudo.

- 4. Globulina antilinfocitaria.**-Se utilizará la Timoglobulina. La dosis será de 1–1.25 mg/kg/día durante 5 a 10 días, administrada en infusión a través de una vena de alto flujo (idealmente una vía central o la FAVI) e iniciada en las horas previas al trasplante. Será suministrada ya preparada por el servicio de Farmacia, que suministrará también la dosis para la realización de la preceptiva prueba intradérmica.

La monitorización se hará mediante recuento linfocitario diario:

- 50-100 linfos/microlitro: misma dosis.
- Inferior a 50: reducir la dosis del día siguiente en 25 mg.
- Superior a 100: aumentar la dosis del día siguiente en 25 mg.

Se suspenderá la Timoglobulina, transitoria o definitivamente, en caso de efectos adversos severos, sobre todo desarrollo de leuco o trombopenia severas (inferiores a 2000 y 50000 respectivamente).

Si la prueba intradérmica con la Timoglobulina es positiva se indicará **OKT-3** en dosis de 5 mg/día durante diez días.

- 5. Ciclosporina Neoral.**- Se utilizará como fármaco alternativo al tacrólimus en caso de indicación clínica.

Se introducirá también, una vez que la creatinina sea igual o inferior a 4 mg o dentro de las 48 horas previas a la finalización del tratamiento con Timoglobulina. Se iniciará por v.o. en dosis de 8 mg/kg/día, en dos dosis. De ser precisa la vía intravenosa (1/3 de la dosis oral), se administrará en infusión durante 4-6 horas, dos veces al día.

Se mantendrán los siguientes niveles valle, en ausencia de toxicidad:

1º mes: 300-350 ng/ml.

2y 3º mes: 200-300 ng/ml.

4º-6º mes: 150-250 mg/ml.

Después del 6º mes: 125-150 ng/ml.

El papel de la monitorización mediante C2 no está bien definido en el trasplante de páncreas aunque se aceptan niveles similares a los empleados en el trasplante renal.

6. Micofenolato mofetil.- Se iniciará después del trasplante, tan pronto sea posible, en dosis de 1 g oral cada 12 horas. Si se dispone de micofenolato i.v. (notificarlo a la Farmacia el día del trasplante), la dosis será también de 1 g/12 horas administrado en infusión durante dos horas. Será preparado por la farmacia del hospital dado que su periodo de estabilidad es muy corto.

Se procederá al ajuste de estas dosis, según pauta habitual, en caso de intolerancia o toxicidad.

Profilaxis antitrombótica:

Dado que el páncreas tiene un sistema de drenaje venoso de baja presión, presenta un elevado riesgo trombogénico. Desde el primer día postrasplante se administrará heparina de bajo peso molecular, en pauta habitual y posteriormente cuando el paciente tolere se sustituirá por AAS en dosis de 150mg/día , que se mantendrán indefinidamente salvo contraindicación.

Profilaxis antiinfecciosa:

- **Preoperatoria:**

- **Descontaminación intestinal** (sólo en caso de drenaje entérico). Comprende: Solución oral que prepara el Servicio de Farmacia y contiene tobramicina, polimixina y anfotericina. Se iniciará después del trasplante (10 cc. y se continuará posteriormente en la misma dosis cada 6 horas. Mientras el paciente tenga sonda nasogástrica se administrará a través de la misma).
- **Sistémica:** se iniciará pretrasplante con vancomicina y aztreonam (clindamicina en alérgicos a penicilina), en dosis habituales. Se continuarán durante un máximo de cuatro días.

- **Postoperatoria:**

- **Ganciclovir i.v.** en dosis de 5 mg/kg/día (con ajustes según función renal), durante 10-14 días en todos aquellos paciente que reciban inducción con agentes antilinfocitarios, excepto cuando donante y receptor sean seronegativos para CMV.
- **Valganciclovir:** en dosis ajustadas según función renal, en pacientes seronegativos que reciban un injerto de un donante seropositivo para CMV. Completar 12 semanas.
- **Septtrin forte:** 1 comp. por la noche en días alternos, durante seis meses.
- **Itraconazol:** 200 mg diarios con la comida durante cuatro meses.

- **Monocid 1 g:** antes de biopsia transcistoscópica (sólo en pacientes con drenaje vesical).

Manejo postoperatorio inmediato

- Reposición de volumen: debe de ser agresiva para evitar deplección que incrementa el riesgo trombogénico del páncreas.
- Evitar todo tipo de stress pancreático, manteniendo bien controladas las glucemias. Salvo indicación en contra, no administrar alimentación parenteral y si es necesario la reposición de volumen, se hará con suero fisiológico en lugar de glucosalino.
- En caso de drenaje entérico y, al objeto de reducir el volumen de secreciones pancreáticas exocrinas, se administrará somatostatina (Somiatón) en dosis de 3 g/500 c.c. de suero fisiológico a pasar en infusión durante 12 horas, dos veces al día y mantenida hasta que el paciente tolere sólidos. En caso de problemas de volumen se puede utilizar como alternativa la octeótrida (Sandostatín) que es un derivado sintético de la somatostatina y se administra en dosis de 100 mcg, vía subcutánea cada 8-12 horas.

Diagnóstico del rechazo agudo:

El rechazo en el SRP es mas frecuente que en el caso de un TR aislado. En caso de presentarse, frecuentemente afecta a ambos órganos (sincrónico) , pero puede ser asincrónico ó sólo afectar a uno de los dos órganos. En menos de un 10% de casos se presenta un rechazo pancreático sin datos clínicos e histológicos de rechazo renal.

Aunque el diagnóstico es semejante, deben de hacerse algunas consideraciones dependiendo de si el drenaje exocrino es entérico o a vejiga.

Como siempre, la presencia de dolor o fiebre puede ser la primera manifestación clínica que lleve a otros procedimientos diagnósticos.

Drenaje entérico:

1. **Lipasa:** Debe de determinarse diariamente desde el día del trasplante. Valores normales inferiores a 200UI/l. En caso de rechazo agudo tiende a elevarse precozmente (uno o dos días antes que otros marcadores) alcanzando niveles dos a tres veces superiores a los basales. Puede aumentar aún sin variaciones en la creatinina plasmática. Tiene una sensibilidad del 70% y una especificidad del 55%. Con un tratamiento antirrechazo eficaz se normaliza en unos días. La lipasa aumenta también en caso de pancreatitis postrasplante (multifactorial) y rara vez asociada a toxicidad por tacrólimus.
2. **Amilasa:** También debe determinarse diariamente, aunque su elevación es menos específica y puede asociarse a cualquier forma de pancreatitis postrasplante.

El principal valor de la elevación en la amilasa y lipasa es que sirven como marcadores para la realización de una biopsia renal o pancreática.

3. **Creatinina:** constituye el mejor marcador. Ascensos injustificados respecto al nivel basal deben de llevar a la realización de una biopsia renal y a actuar en consecuencia.
4. **Eco-Doppler:** Deben de hacerse periódicamente desde el postrasplante. Permite descartar patología asociada que justifique el deterioro de función renal o pancreática. De la misma manera la elevación del índice de resistividad (IR) respecto a controles basales, en el riñón o en el páncreas, deben de ser suficientes para realizar una biopsia.
5. **Hiperglucemia:** No es útil en el diagnóstico de rechazo agudo, dado que aparece cuando se ha afectado más del 90% del parénquima pancreático. Una elevación brusca de la glucemia en los primeros días del trasplante o su no normalización, es típica de la trombosis pancreática.
6. **Biopsia renal o pancreática:** Se harán por vía percutánea (con aguja del número 18), bajo control ecográfico o TAC. Constituyen el procedimiento diagnóstico de elección y la única forma segura de evitar tratamientos antirrechazo innecesarios. Salvo indicación clínica en contra se hará inicialmente la biopsia renal y según su resultado se decidirá si es preciso una biopsia pancreática, por vía percutánea (aunque en ocasiones no es posible dada la localización intraperitoneal del injerto, rodeado por asas intestinales) en cuyo caso se hará por vía laparoscópica.

Se indicará biopsia abierta cuando no sea posible su realización por vía percutánea.

Previa a biopsis pancreática se administrará profilaxis antibiótica con un gramo de amoxiclavulánico iv.

Drenaje vesical:

Las consideraciones diagnósticas son las mismas apuntadas en caso de drenaje entérico. Además, existen las siguientes especificidades.

- **Amilasuria:** Se debe de determinar diariamente desde el primer día del trasplante. Dado que puede sufrir variaciones circadianas, se determinará en muestras recogidas durante 8 horas, en dos períodos al día, procurando que éstos sean siempre en las mismas horas. Los resultados se expresarán como unidades/hora. Se considerarán significativos descensos superiores al 25% respecto al nivel previo. Unos niveles estables descartan rechazo agudo, por el contrario un descenso de esa magnitud sólo se asocia a rechazo agudo en un 50% de los casos.

Otras causas de hipoamilasuria son: pancreatitis aguda, trombosis del injerto, obstrucción, ayuno prolongado, pH urinario inferior a 6 o superior a 9, dilución de la muestra o manejo inadecuado de las mismas.

El descenso de la amilasuria, tarda varias semanas en normalizarse después de un episodio de rechazo agudo adecuadamente tratado.

No existe correlación entre hipoamilasuria, amilasemia y elevación en las cifras de creatinina plasmática.

- **Biopsia transduodenal** (vía cistoscópica): Generalmente requiere anestesia general.. Permite obtener tejido pancreático y/o duodenal, por lo que deben de obtenerse varias muestras de tejido. La presencia de rechazo agudo en el asa duodenal tiene una alta correlación con su presencia en el páncreas. En ausencia de una biopsia pancreática, la evidencia de rechazo en el duodeno constituye una indicación para iniciar tratamiento antirrechazo. Por el contrario, una biopsia duodenal negativa no descarta la existencia de un rechazo pancreático.

Clasificación histológica del rechazo agudo

Grado	Clase	Histología
0	Normal	Normal
1	Bordeline	Escasa infiltración linfocitaria septal con parénquima acinar sin inflamación
2	Ligero	Ligera inflamación septal y acinar, puede verse inflamación ductal y/o venulitis
3	Moderado	Inflamación septal con afectación multifocal del parénquima acinar, asociado a daño celular del tipo de necrosis, vacuolización o apoptosis
4	Moderado con componente vascular	Igual al moderado + endotelitis o vasculitis
5	Severo	Extensa inflamación con necrosis acinar confluyente

En caso de pancreatitis aguda la imagen es de infiltrado de predominio neutrofílico y necrosis grasa. La presencia de necrosis acinar parcheada o difusa asociada a necrosis grasa es habitual en caso de trombosis precoz del injerto.

Tratamiento del rechazo agudo

Hay que insistir en la necesidad de intentar obtener siempre un diagnóstico histológico, obligatorio antes de utilizar agentes antilinfocitarios. En caso de no poder hacerse una biopsia, si el diagnóstico de sospecha existe, siempre es preferible tratar.

- **Esteroides:** Se administraran 3 bolus de 500mg de 6-MP, en 3 días consecutivos. Ajustar si es preciso los niveles de tacrólimus o CsA. En este último caso y sobre todo en presencia de episodios recurrentes, se recomienda sustituir la CsA por tacrólimus, en dosis habituales, para obtener niveles en torno a 15-20 ng/ml.
En caso de rechazo con afectación vascular o rechazo severo, iniciar tratamiento con OKT3 o Timoglobulina.
- **Córticorresistente:** En pacientes que reciban CsA sustituir por tacrólimus. Ajustar los niveles en la banda alta del rango terapéutico. Administrar 10 dosis de 5mg/día de OKT3. En caso de no poder utilizarse este último agente, administrar Timoglobulina en dosis de 2.5-5 mg/kg/día, durante 10 días con ajuste según tolerancia clínica y hematológica. Suele ser preciso reducir o suspender el MMF.
Administrar durante 10-14 días profilaxis anti CMV con Ganciclovir IV.

Trasplante de páncreas después de trasplante renal

Indicaciones:

- Edad inferior a 60 años, estable, que desea trasplantarse..
- Trasplante renal funcionante: Ccr > 45 ml/min y proteinuria negativa.
- Progresión de las complicaciones de la diabetes (incluyendo en el injerto).
- Diabetes hiperlábil.

Trasplante de riñón después del páncreas

Indicaciones:

- Fracaso del injerto renal previo, con injerto pancreático funcionante.
- Desarrollo de IRCT en paciente con trasplante pancreático previo (solitario).

A Coruña, 28 de julio de 2000

Corrección en:

A Coruña, 3 de diciembre de 2004

Fdo.: Dr. Ángel Alonso Hernández

PROTOCOLO RIÑÓN-PÁNCREAS SIMULTÁNEO

RESUMEN

1. Comprobar que el protocolo de inclusión este completo.
2. Prueba cruzada negativa.
3. Preoperatorio habitual (reservar 6 CH).
4. Test intradérmico con timoglobulina, en pacientes que vayan a recibirla (realizarlo antes de la administración del bolus de esteroides).
5. Enema de limpieza.
6. Inmunosupresión:
 - Urbasón: 500 mg.
 - Simulect: 20 mg iv, una vez confirmada la intervención.o Zenapax: 2 mg/kg iv.

En pacientes con alto riesgo inmunológico se utilizará timoglobulina en lugar del Simulect (Timoglobulina: 1-1.25 mg/kg. Si el test intradérmico es positivo utilizar OKT₃: 5 mg)

- Micofenolato: 1 gramo iv cada 12 horas.
 - Prograf o Neoral, diferido hasta la retirada de la timoglobulina.
7. Profilaxis antiinfecciosa:
 - Vancomicina y Aztreonam. Clindamicina en alérgicos a Penicilina.
 - Ganciclovir iv durante 2 semanas.
 - Fluconazol iv. desde el postoperatorio. Sustituirlo por Itraconazol una vez instaurada tolerancia oral.

SIROLIMUS (RAPAMUNE ®)

Dosis habitual: 2 mg/24 h. para mantener niveles valle entre 10-14 ng/ml. Si el paciente recibe además un anticalcineurínico mantener niveles entre 5-10 ng/ml.

Cambios de dosis:

$$\text{Nueva dosis} = \frac{\text{Nivel deseado} \times \text{dosis actual}}{\text{Nivel actual}}$$

Ejemplo: Dosis actual 2 mg, con niveles valle de 7 ng. Si deseamos niveles de 14 ng

$$\text{Nueva dosis} = \frac{14 \times 2}{7} = 4 \text{ mg.}$$

- Se recomienda administrar una **dosis de carga**:

Dosis de carga = incremento de dosis x 3.

Ejemplo previo: incremento de dosis: 2 mg (de 2 a 4)

Dosis de carga: 2 x 3 = 6 mg.

Dada la larga vida media de la rapamicina, después de un ajuste de dosis, los niveles se estabilizan después de 5-7 días, por tanto no deberán determinarse niveles antes de este tiempo.

Monitorizar niveles en pacientes en los que se introducen fármacos que inducen o inhiben el citocromo P-450-3A4 y en aquellos enfermos en los que se suspende el anticalcineurínico.

PROTOCOLO DE PRE-ACONDICIONAMIENTO PARA RECEPTORES DE UN TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO CON PRUEBA CRUZADA POSITIVA

MANEJO PRETRASPLANTE:

Iniciar plasmaféresis con un volumen de intercambio, en días alternos (en principio lunes, miércoles y viernes), reemplazando volumen con albúmina al 5%. Se evitará la reposición con plasma fresco para reducir el riesgo de sensibilización HLA. Si se realiza alguna plasmaféresis en las 24 horas previas al trasplante o de otro procedimiento invasivo, se controlará el TP o TPTA por si es precisa reposición con plasma fresco.

Después de cada plasmaféresis se administrará gammaglobulina anti-CMV (Cytotect) en dosis de 100 mg/kg en infusión.

Se iniciará también tto. con esteroides: 20 mg/día, tacrolimus en dosis de 0.2 mg/kg/día para mantener niveles valle entre 10-15 ng/ml y MMF en dosis de 1 gramo oral cada 12 horas.

Previa a la primera plasmaféresis se realizará prueba cruzada convencional y por citometría de flujo para lo cual se enviarán al Laboratorio de Inmunología:

- Donante: tres tubos malva (EDTA) y un tubo rojo.
- Receptor: 1 tubo rojo.

Se repetirá el estudio después de la cuarta plasmaféresis y si es preciso después de la sexta.

El trasplante se podrá realizar una vez que la prueba cruzada por citometría de flujo sea negativa, idealmente dentro de las 48 horas siguientes.

DIA DEL TRASPLANTE:

Se administrarán bolus de esteroides de 500 mg el día 0, 250 mg el día 1, 125 mg el día 2 y posteriormente 20 mg cada 12 horas, con reducción progresiva hasta 10 mg al final del primer mes.

El día del trasplante se administrará también Rituximab en dosis de 375 mg/m² y Basiliximab en dosis de 20 mg, que se repetirá el día 4 postrasplante.

MANEJO POSTRASPLANTE:

Mantener la inmunosupresión triple.

Realizar entre 3 y 5 plasmaféresis, en días alternos, con el mismo volumen indicado y reposición con la misma dosis de gammaglobulina anti-CMV (100 mg/kg).

Se realizará monitorización inmunológica después de la tercera y quinta plasmaféresis, enviando al Laboratorio de Inmunología las mismas muestras antes indicadas.

La profilaxis anti-infecciosa será la habitual con Septrin e itraconazol, añadiéndose Valganciclovir durante 3 meses, excepto que ambos donante y receptor sean seronegativos para CMV y el receptor no sea politrasfundido.

Este protocolo podrá ser utilizado en caso de trasplante renal intervivos ABO incompatible. Se podrá proceder al trasplante cuando el título de isoaglutininas sea igual o inferior a 16.

A Coruña, 2 de mayo de 2007.

PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESIÓN SECUENCIAL

INDICACIONES:

- Primer trasplante en pacientes con altos niveles de sensibilización HLA.
- Retrasplantes sensibilizados (PRA > al 10%) o con pérdida inmunológica de injerto previo, dentro del primer año.
- Receptores de injertos procedentes de donantes pediátricos.

ESTEROIDES:

Administrar 500 mg de 6-MP después de la prueba cruzada con timoglobulina. 125 mg el primer día y posteriormente 1 mg/kg/día (sin pasar de 60 mg) reduciendo la dosis hasta 20 mg/día al primer mes.

TIMOglobulina:

Administrar 10 dosis de 1.25 mg/kg, con ajuste según recuento linfocitario. En caso de prueba cutánea positiva se administrará OKT-3 en dosis de 5 mg/día durante 10 días. Si el peso es < a 30 kg la dosis se reducirá a 2.5 mg/día.

MICOFENOLATO:

Iniciar en dosis de 1 gramo/12 horas, vía oral, dentro las 72 horas del trasplante. En caso de intolerancia oral se administrará la misma dosis por vía IV. En pacientes con menos de 40 kg la dosis será de 25 mg/kg/día.

TACROLIMUS:

Iniciar al octavo día en dosis de 1.5-2 mg/kg, sin dosis de carga para mantener niveles entre 10 y 15 ng/ml durante el primer mes. Posteriormente según criterio habitual.

RITUXIMAB:

En pacientes hiperinmunizados (PRA igual o > a 75%) o con pérdidas de injerto previas por rechazo mediado por anticuerpos, se utilizará en lugar de la timoglobulina u OKT-3, en dosis de 375 mg/m². La primera dosis se utilizará pretrasplante inmediato y posteriormente se podrá continuar de forma semanal hasta un máximo de 4 dosis, según evolución.