

# Protocolo Terapéutico de Inmunosupresión del Trasplante Renal en el Adulto



MINISTERIO DE  
SALUD PÚBLICA



# **PROTOCOLO TERAPÉUTICO DE INMUNOSUPRESIÓN DEL TRASPLANTE RENAL EN EL ADULTO**

Santo Domingo  
Junio 2018

**Ministerio de Salud Pública**

**Título original**

Protocolo Terapéutico de Inmunosupresión del Trasplante Renal en el Adulto

**Coordinación editorial:**

Dr. Francisco Neftalí Vásquez B.

Copyright © Ministerio de Salud Pública. La mencionada institución autoriza la utilización y reproducción de este documento para actividades académicas y sin fines de lucro. Su contenido es el resultado de las consultas realizadas con los expertos de las áreas y las sociedades especializadas involucradas, tras el análisis de las necesidades existentes en torno al tema en el Sistema Nacional de Salud.

**ISBN:**

**Formato gráfico y diagramación:**

Enmanuel Trinidad

Tyrone Then.

**Impresión:**

**Primera edición:**

Impreso en República Dominicana

Junio, 2018



MINISTERIO DE  
**SALUD PÚBLICA**

## **EQUIPO RESPONSABLE**

---

### **EQUIPO FORMULADOR**

Dr. Ignacio Bengoa.  
Dra. Esther De Luna.  
Dr. Fernando Morales Billini.  
Dra. Wanda Rodríguez.  
Dra. Martha Bello.  
Dr. Giomar Figuereo.  
Dr. Franklin A. Mena.  
Dra. Wendy Rodríguez D.  
Dr. Alberto Flores.  
Dra. Hilda Lafontaine.  
Dr. José Juan Castillos.

### **REVISOR EXTERNO**

Dra. Yosammy Beriguete  
Dra. Gisselle Vásquez

### **SOCIEDADES ESPECIALIZADAS**

Sociedad Dominicana de Donación y Trasplante.  
Sociedad Dominicana de Nefrología.  
Consejo Nacional de Trasplante (CNT)  
Instituto Nacional de Coordinación de Trasplante (INCORT)



MINISTERIO DE  
SALUD PÚBLICA

“Año del Fomento de las Exportaciones”

RESOLUCIÓN NO. 000013

19-06-18

**QUE PONE EN VIGENCIA LA TERCERA GENERACIÓN DE VEINTINUEVE (29) PROTOCOLOS DE ATENCIÓN EN SALUD Y UNA (1) GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA ATENCIÓN DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO.**

**CONSIDERANDO:** Que los Ministros podrán dictar disposiciones y reglamentaciones de carácter interno sobre los servicios a su cargo, siempre que no colidan con la Constitución, las leyes, los reglamentos o las instrucciones del Poder Ejecutivo.

**CONSIDERANDO:** Que la Ley General de Salud No. 42-01, así como la Ley del Sistema Dominicano de Seguridad Social No. 87-01 y sus reglamentos, establecen con claridad que la Garantía de la Calidad es un componente básico de la función de Rectoría del Sistema Nacional de Salud, las cuales son asignadas al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

**CONSIDERANDO:** Que desde el ejercicio de la función rectora, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, debe establecer las directrices que orienten el desarrollo de intervenciones que garanticen la calidad en salud en el Sistema Nacional de Salud de la República Dominicana a través de la mejora continua y la satisfacción de las necesidades y requerimientos de la población, impactando positivamente en el perfil salud-enfermedad.

**CONSIDERANDO:** Que una de las funciones del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como ente rector del sector salud, establecidas por la Ley General de Salud No. 42-01, es la de formular todas las políticas, medidas, normas y procedimientos que conforme a las leyes, reglamentos y demás disposiciones competen al ejercicio de sus funciones y tiendan a la protección de la salud de los habitantes.

**CONSIDERANDO:** Que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como responsable de la conducción de las políticas públicas en materia de salud, ha contemplado desde hace varios años en su agenda de prioridades la incorporación de toda una serie de disposiciones y lineamientos orientados a insertar el tema de la calidad en la atención como eje fundamental del quehacer diario de los servicios de salud, y que dichas políticas son parte de los instrumentos mediante los cuales el órgano rector promueve y garantiza la conducción estratégica del Sistema Nacional de Salud, asegurando los mejores resultados y el impacto adecuado en la salud de la población.

**CONSIDERANDO:** Que es imprescindible que las distintas iniciativas de calidad en salud realizadas a nivel institucional y sectorial, promovidas por las instituciones públicas centrales y locales, desarrolladas con la participación y en consulta con la sociedad civil, guarden la necesaria coherencia con los instrumentos del Sistema Nacional de Salud, funcionando de manera articulada con la finalidad de elevar la eficacia de las intervenciones colectivas e individuales.

000013

19-06-18

**CONSIDERANDO:** Que la regulación es un proceso permanente de formulación y actualización de normas, así como de su aplicación por la vía del control y la evaluación de la estructura, de los procesos y de los resultados, en áreas de importancia estratégica, como políticas, planes, programas, servicios, calidad de la atención, economía, financiamiento e inversiones en salud, así como desarrollo de la investigación científica y de los recursos humanos y tecnológicos.

**CONSIDERANDO:** Que el Ministerio de Salud Pública ha establecido como una prioridad del Sistema Nacional de Salud fomentar la calidad en los productos y servicios que impactan en la salud de la población.

**CONSIDERANDO:** Que la implantación y apego a guías y protocolos de atención influye de manera directa en la calidad de la atención de los servicios.

**VISTA:** La Constitución de la Republica Dominicana.

**VISTA:** La Ley Orgánica de la Administración Pública, No.247-12 de fecha 14 de agosto del 2012.

**VISTA:** La Ley General de Salud, No.42-01 del 8 de marzo de 2001 y sus reglamentos de aplicación.

**VISTA:** La Ley que crea el Sistema Dominicano de Seguridad Social, N0. 87-01 de fecha 8 de mayo del 2001 y sus reglamentos de aplicación.

**VISTA:** La Ley de la Estrategia Nacional de Desarrollo, No. 1-12 de fecha 25 de enero del 2012.

**VISTA:** La Ley del Sistema Dominicano para la Calidad, No. 166-12 del 19 de junio ele 2012.

**VISTA:** La Ley que crea el Sistema Nacional de Salud, No. 123-15 de fecha 16 de julio de 2015.

**VISTO:** El Decreto No. 434-07, que establece el Reglamento General de Centros Especializados de Atención en Salud de las Redes Públicas, de fecha 18 de agosto del 2007.

**En virtud de las atribuciones que me confiere la Ley General de Salud No. 42-01, dicto la siguiente:**

### **RESOLUCIÓN**

**PRIMERO:** Se instruye con carácter de obligatoriedad a todos los servicios y establecimientos de salud públicos, privados, patronatos y ONG a acatar el uso de protocolos de atención para los principales eventos en el proceso asistencial, como herramientas operativas fundamentales para mejoría continua de la calidad de los servicios prestados.

000013

19-06-18

**SEGUNDO:** Se ordena la puesta en vigencia de la siguiente guía de práctica clínica protocolos de atención en salud:

1. Guía de Práctica Clínica para la Atención del Recién Nacido Prematuro.
2. Protocolo Terapéutico de Inmunosupresión del Trasplante Renal en el Adulto.
3. Protocolo de Atención a Niñas, Niños y Adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.
4. Protocolo de Atención a Niños, Niñas y Adolescentes con Trastorno de Depresión.
5. Protocolo de Atención en Niños, Niñas y Adolescentes con Trastornos del Espectro Autista (TEA).
6. Protocolo de Manejo del Trastorno Negativista Desafiante (TND) en Niños, Niñas y Adolescentes.
7. Protocolo de Terapia Electroconvulsiva.
8. Protocolo para el Manejo Nutricional del Paciente Adulto Hospitalizado.
9. Protocolo de Manejo Nutricional Intrahospitalario en Neonatos Enfermos.
10. Protocolo de Soporte Nutricional al Paciente Adulto Politraumatizado en Estado Crítico.
11. Protocolo de Manejo Nutricional en Paciente Adulto Quemado Crítico.
12. Protocolo de Manejo Nutricional del Paciente con pancreatitis Aguda.
13. Protocolo de Manejo Nutricional del Paciente con Cirrosis Hepática Descompensada.
14. Protocolo para el Manejo Nutricional del Paciente Oncológico Hospitalizado.
15. Protocolo de Asistencia Nutricional a Pacientes Diabéticos Hospitalizados
16. Protocolo de Atención para el Manejo del Síndrome Hiperglucémico Hiperosmolar no Cetónico.
17. Protocolo para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2.
18. Protocolo de Atención para el Manejo de la Cetoacidosis Diabética en Adultos
19. Protocolo de Atención para el Tratamiento de la Gastroquiasis en Neonatos.
20. Protocolo de Manejo de la Atresia Esofágica.
21. Protocolo para el Manejo de la Malformación Anorectal.
22. Protocolo de Atención para el Manejo de Enfermedad de Hirschsprung.
23. Protocolo de Atención para el Manejo de Niños/as con Síndrome Congénito Asociado a Virus Zika.
24. Protocolo de Atención para el Manejo de la Enterocolitis Necrotizante en Neonatos.
25. Protocolo de Atención al Recién Nacido con Asfixia Perinatal y Encefalopatía Hipóxico-Isquémica.
26. Protocolo de Atención de Neumonía Neonatal.
27. Protocolo de Atención al Recién Nacido con Hipertensión Pulmonar Persistente.
28. Protocolo de Hemorragia Pulmonar en el Recién Nacido.
29. Protocolo de Atención de VIH/SIDA y Coinfección VIH/TB en Adultos.
30. Protocolo Para El Manejo Quirúrgico De La Obstrucción Intestinal.

**TERCERO:** El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social promoverá el uso de protocolos de atención dentro del Sistema Nacional de Salud, correspondiendo a las Direcciones Regionales de Salud la incorporación de los mismos a los sistemas de aseguramiento de la calidad de la atención de los centros de salud ubicados en sus respectivas jurisdicciones y a las Direcciones Provinciales y de Áreas de Salud, en tanto



000013

representantes locales de la rectoría, las funciones de supervisión y monitoreo del proceso de implementación y cumplimiento.

**CUARTO:** Se instruye al Viceministerio de Garantía de la Calidad, a crear los mecanismos para dar seguimiento a la aplicación y cumplimiento de la presente resolución.

**SEXTO:** Se instruye a la Oficina de Acceso a la Información publicar en el portal web institucional el contenido de la presente resolución.

**DADA, FIRMADA Y SELLADA,** en Santo Domingo de Guzmán, Distrito Nacional, Capital de la República Dominicana, a los diecinueve ( 19 ) días del mes de junio del año dos mil dieciocho (2018).

**DR. RAFAEL AUGUSTO SÁNCHEZ CARDENAS**  
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social



## INTRODUCCIÓN

Se estima que, en una población como la nuestra, entre 1500 y 2000 pacientes necesitarán anualmente algún tipo de terapia renal sustitutiva, lo que equivale a una incidencia de 150 a 200 personas por millón cada año.

El trasplante renal es la mejor terapia de sustitución renal, ya que permite una mayor posibilidad de supervivencia y una mejor calidad de vida para el paciente; así como una reducción del gasto por este concepto por parte del sistema público de salud.

Hasta junio de 2017, habían sido realizados en República Dominicana 1016 trasplantes. El programa de trasplante de donante vivo fue iniciado aquí en 1972 y el de donante cadavérico, en 2008.

La terapia inmunosupresora empleada en receptores de trasplante se realiza con la finalidad de proteger el injerto de la respuesta inmunológica generada por parte del huésped. En el proceso de trasplante renal, es fundamental conseguir un equilibrio entre el efecto inmunosupresor de los fármacos y la respuesta inmunológica del huésped, para evitar infecciones oportunistas. Por tanto, antes de administrar una terapia inmunosupresora, es necesario valorar la eficacia y la potencial toxicidad de la misma, así como individualizar el tratamiento cuando sea necesario.

La personalización de la terapia inmunosupresora resulta esencial para mejorar los resultados del trasplante renal a corto, mediano y largo plazo. La adaptación del tratamiento inmunosupresor a las características clínicas, demográficas e inmunológicas del donante y del receptor, además de racionalizar los recursos económicos, constituye la base de la individualización de dicha terapia.

El tratamiento inmunosupresor, aunque costoso, puede mejorar la calidad de vida del paciente sometido a trasplante, al reducir los episodios de rechazo agudo y crónico. Es preciso atender a los pacientes con un enfoque clínico racional, que permita valorar el riesgo-beneficio de las intervenciones, perfeccionar su empleo y optimizar los recursos económicos, logísticos y humanos empleados.

La reducción del número de episodios de rechazo permite ahorrar en materia de inversión en salud, alcanzar la máxima supervivencia del injerto, aumentar la calidad y las expectativas de vida de los pacientes e incrementar la cantidad de personas que pueden ser beneficiadas con los escasos órganos disponibles.

## **1. OBJETIVO**

Estandarizar el manejo terapéutico de la inmunosupresión en el trasplante renal, para evitar el rechazo agudo en cualquiera de las diferentes etapas de la operación y la aparición posterior de una nefropatía crónica del injerto, a fin de mejorar la calidad y las expectativas de vida del paciente intervenido.

## **2. DEFINICIÓN**

Para evitar infecciones oportunistas tras el trasplante renal, es fundamental equilibrar el efecto inmunosupresor de los fármacos y la respuesta inmunológica del huésped.

La inmunosupresión es la terapia clave para la prevención del rechazo y el alcance de la tolerancia del injerto tras el trasplante renal, dado que disminuye la capacidad del organismo de reaccionar negativamente a elementos que le resultan ajenos.

En algunos casos, la inmunosupresión es iniciada antes del trasplante y ajustada de manera individual una vez el paciente ha recibido el órgano asignado. Para evitar otras complicaciones, conjuntamente con los inmunosupresores pueden ser suministrados fármacos asociados.

## **3. EVIDENCIA**

- a. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9 Suppl 3: s1-155.
- b. Terapia Inmunosupresora en el Trasplante Renal, México, Secretaría de Salud, 2009.

## **4. USUARIOS DEL PROTOCOLO**

Personal médico especialista en trasplante renal, nefrología, cirugía, cuidados intensivos, infectología y gastroenterología; así como enfermeros y enfermeras.

## **5. POBLACIÓN DIANA**

Todo paciente con enfermedad renal crónica terminal en estadio V, que haya completado el protocolo de estudio de receptor de trasplante renal y que no presente contraindicación para recibir un trasplante.

## **6. TRATAMIENTO PARA EL INICIO DE LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA, DE ACUERDO CON LAS CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR Y SU DONANTE.**

### **Tratamiento de primera línea:**

VARIABLES QUE DEBEN SER PONDERADAS ANTES DE ESTABLECER EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR:

- Características de los receptores: edad, diabetes, trasplantes, hiperinmunizados, compatibilidad HLA, infecciones previas por virus hepatotrofos y otros.
- Características de los donantes: vivo/cadáver, asistolia o edad avanzada.
- Evolución clínica inicial: necrosis tubular aguda, rechazo agudo.
- Evolución a largo plazo.
- Costo del tratamiento.

### **6.1.1 Donante óptimo/receptor óptimo (características del donante y del receptor)**

Donante: menor de 60 años sin factores de riesgo cardiovascular.

Donante con bajo riesgo de necrosis tubular aguda:

- No donante con fracaso renal agudo.
- Tiempo de isquemia fría menor de 24 horas.

Receptor con bajo riesgo inmunológico:

- 1er. o 2do. trasplante con PRA menor de 20 %.
- 2do. trasplante renal, pérdida del 1er injerto por causa no inmunológica.

#### **Tratamiento:**

- Tacrolimus: 0.2 mg/kg/día VO.
- Micofenolato de mofetil: 1-2 g/día VO.
- Esteroides (metilprednisolona): EV.
- 500 mg intraoperatorio.
- 125 mg (día uno).
- 0.5 mg/kg (día dos y siguientes días).

### **6.1.2 Donante vivo relacionado y no relacionado (ventajas del receptor)**

- Trasplante anticipado.
- Menor daño isquémico y función renal retardada.
- Inicio anticipado de tratamiento inmunosupresor.
- Mejor compatibilidad HLA.

#### **Tratamiento:**

- Basiliximab: (20 mg, días 0-4), EV.
- Tacrolimus: 0.2 mg / kg / día: VO.
- Micofenolato de mofetil: 1-2 g/día, VO.
- Esteroides (metilprednisolona): 500 mg intraoperatorio, 125 mg (día uno), 0.5 mg/kg (día dos y siguientes días) EV.

### **6.1.3 Manejo terapéutico del paciente con alto riesgo inmunológico (características del receptor):**

- Pacientes hipersensibles (PRA > 50 %).
- Retrasplantados.
- Politransfundidos y/o embarazos múltiples.

#### **Tratamiento**

- Globulina antitimocítica de conejo: 1.25-2.5 mg/kg/día, de 5 a 7 días, EV.
- Tacrolimus: 0.2 mg/kg/día, VO.
- Micofenolato de mofetil: 1-2 g/día, VO.
- Esteroides (metilprednisolona): 500 mg intraoperatorio, 125 mg (día uno) 0.5 mg/kg (día dos y siguientes días), EV.

### **6.1.4 Trasplante de riñón con criterios expandidos (características del donante)**

- Para trasplante renal, los donantes con criterios expandidos son aquellos cuyos riñones tienen una posibilidad relativa de fallo superior a 1.7 veces el riesgo de un grupo control de donantes ideales (que son los no fallecidos a causa de un accidente cerebrovascular agudo (ACVA), sin hipertensión (HTA) y con creatinina menor de 1.5 mg/dl).
- Donante mayor de 60 años.
- Donante  $\leq$  de 59 años con antecedentes: fallecido por ACVA, HTA o creatinina > 1.5 mg/dl (debe cumplir con dos o más de estos criterios).

#### **Tratamiento**

Los esquemas de tratamiento de los grupos A y B pueden ser utilizados en pacientes con criterios expandidos. La selección de los mismos queda a discreción del médico tratante.

#### **(IV A)**

- Basiliximab: 20 mg/días 0-4, EV.
- Tacrolimus: 0.1/kg/día, VO.
- Micofenolato de mofetil: 1-2 g/día, VO.
- Esteroides (metilprednisolona): 500 mg en el intraoperatorio; 125 mg (día 1), 0.5 mg/kg (día dos y siguientes), EV.

#### **(IV B)**

- Globulina antitimocítica de conejo: 1.25-2.5 mg/kg/día, de cinco a siete días. EV.
- Tacrolimus: 0.1/kg/día, VO.
- Micofenolato de mofetil: 1-2 g/día, VO.
- Esteroides (metilprednisolona): 500 mg durante el proceso intraoperatorio, 125 mg (día uno), 0.5 mg/kg (día dos), EV.

## 6.2 Segunda línea de medicamentos inmunosupresores

### 6.2.1 Micofenolato sódico

Dosis: 720 mg-1440 mg/día, VO. Indicado si el paciente presenta reacciones adversas, tales como: alergia, intolerancia digestiva, mielodepresión a micofenolato mofetil, tacrolimus, ciclosporina, everolimus, sirolimus o azatioprina.

### 6.2.2 Everolimus o sirolimus

Dosis: everolimus, 1.50 mg-3 mg/día o sirolimus, 2 mg-6 mg/día, VO. (Chequear la vía). Indicado cuando no haya signos de nefropatía estructural identificada por la presencia de proteinuria > 1g/día, disfunción renal del injerto, creatinina sérica: >2.5 mg/dl o aclaramiento creatinina <40 ml/min y con las siguientes condiciones clínicas:

- a. Antecedentes de cáncer previo al trasplante.
- b. Cáncer durante la evolución del trasplante.
- c. Infecciones virales a repetición por citomegalovirus, virus BK u otros.
- d. Nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina objetivada por biopsia renal.
- e. Efectos adversos como los siguientes: alergia, mielodepresión o nefrotoxicidad a tacrolimus, ciclosporina, micofenolato mofetil, micofenolato sódico y azatioprina.

### 6.2.3 Ciclosporina V.O

Dosis: 10-15 mg/kg/día. **Nota: ¿Cuál es la vía?**

- a. Presentar algún efecto adverso (alergias, mielodepresión etc...) a tacrolimus, sirolimus, everolimus, micofenolato mofetil, micofenolato sódico, azatioprina.

### 6.2.4 Azatioprina V.O

Dosis: 3-5 mg/kg/día. **Nota: ¿Cuál es la vía?**

- a. Presentar intolerancia digestiva al micofenolato mofetil o al micofenolato sódico, habiendo descartado causas infecciosas y tras disminuir la dosis si estuviera indicado.
- b. Presentar algún efecto adverso (alergia, mielodepresión etc.) a micofenolato mofetil, tacrolimus, ciclosporina, everolimus o sirolimus.

## 7. COMPLICACIONES

### 7.1 Rechazo agudo

Es de sospecha clínica y se confirmación con la histología. La sospecha clínica puede estar dada por un episodio de injuria renal aguda (IRA) sin claro factor identificable, o la falta de recuperación de la función renal luego de corregidos otros factores. Se pueden clasificar de acuerdo al tiempo de presentación y de acuerdo al tipo inmunológico, de acuerdo al tipo inmunológico puede ser: humoral (RH) o celular.

El tipo de rechazo agudo celular es el más frecuente, representa del 70 % al 85 % de los episodios de rechazo agudo. Este se subdivide en corticosenible y corticorresistente.

El rechazo humoral, mediado por la formación de anticuerpos citotóxicos anti-donante contra antígenos HLA clase I y en menor medida clase II, y que conlleva generalmente un peor pronóstico. Su incidencia oscila entre 0-10 %.

Pueden coexistir ambas respuestas en forma de rechazo mixto.

### **Tratamiento del rechazo agudo**

#### **7.1.1 Rechazo celular grado I o rechazo agudo clínico (corticosensible)**

##### **Tratamiento:**

- Metilprednisolona: 1000 mg/día durante tres días, IV.

#### **7.1.2 Rechazo celular grado II o rechazo agudo clínico (corticorresistente)**

##### **Tratamiento:**

- Metilprednisolona: 1000 mg/día durante tres días, IV.
- Globulina antitimocítica de conejo: 2.5-5 mg/kg/día, de cinco a siete días, IV.

#### **7.1.3 Rechazo agudo humoral**

##### **Los criterios diagnósticos son:**

- Evidenciar serología de anticuerpos anti-HLA u otros antiendotelio donante específicos (ABO, MICA).
- Evidenciar inmunopatológica de acción de los anticuerpos: presencia de C4d y/o, menos frecuentemente, la presencia de inmunoglobulinas en capilares peritubulares o inmunoglobulinas y complemento en casos de necrosis fibrinoide arterial.
- Evidenciar morfológica de lesión aguda en el tejido renal con datos histológicos de actividad.

##### **Tratamiento**

- Administrar metilprednisolona: 1000 mg/día durante tres días, IV.
- Se recomienda conversión a tacrolimus o micofenolato mofetil, si el paciente no está recibiendo estos medicamentos.
- Administrar, en el primer ciclo de seis recambios plasmáticos, con reposición de albúmina al 5 %, los días uno, dos, cuatro, seis, ocho y 11. Aplicar 100 mg/kg de gammaglobulina policlonal tras cada recambio plasmático, exceptuando el primer día.

##### **Tratamiento de rescate del rechazo agudo humoral (si no existe respuesta clínica, serológica o histológica):**

- Segundo ciclo de seis recambios plasmáticos (días uno, dos, cuatro, seis, ocho y 11).
- Rituximab, en dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>: primera dosis entre los dos ciclos de recambio plasmático, separada en el tiempo de la administración de la gammaglobulina y de la realización del siguiente recambio.
- Segunda dosis de rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>), al finalizar segundo ciclo.

## **7.2 Infecciones en trasplante renal**

Las infecciones son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los receptores de un trasplante renal. Su prevención y tratamiento adecuado son pilares sobre los que debe asentarse un programa de trasplante renal de calidad.

El correcto tratamiento de las infecciones en el receptor de un trasplante se ve dificultado por la toxicidad y las interacciones entre los fármacos antimicrobianos y los inmunosupresores, así como por la escasa tolerancia de estos pacientes a ciertos procedimientos diagnósticos agresivos necesarios para establecer un diagnóstico de certeza.

### **7.2.1 Infección por citomegalovirus (CMV)**

Los pacientes con mayor riesgo son receptores seronegativos (donante CMV (+) / receptor CMV (-), pacientes que reciben anticuerpos antilinfocitarios, tratamiento inmunosupresor de inducción y, en menor medida, los pacientes que reciben tratamiento del rechazo agudo con bolos de esteroides.

#### **7.2.1.1 Pacientes que hayan recibido anticuerpos antilinfocitarios**

Receptor CMV con serología positiva o donante CMV con serología positiva/receptor CMV serología negativa. Puede recibir la opción A o B según criterio médico.

- a. Tratamiento anticipado: ganciclovir IV (5 mg/kg/12 h) durante 14 – 21 días o hasta que la antigenemia o carga viral del CMV sea negativa o indetectable.
- b. Profilaxis: ganciclovir, en dosis de 5 mg/kg/12 h, IV, durante 14 días o valganciclovir
- c. (450-900 mg/24 h, VO), durante un período de tres a seis meses luego del trasplante.

#### **7.2.1.2 Pacientes que no hayan recibido anticuerpos antilinfocitarios**

1. Receptor CMV con serología positiva: no se recomienda una estrategia profiláctica.
2. Donante CMV con serología positiva/receptor CMV con serología negativa. Puede recibir la opción A o B según criterio médico:
  - a. Tratamiento anticipado con ganciclovir (5 mg/kg/12 h, IV), de 14 a 21 días o hasta que la antigenemia o carga viral del CMV sea negativa o indetectable.
  - b. Profilaxis con ganciclovir (5 mg/kg/12 h, IV) durante 14 días o con valganciclovir, VO (450-900 mg/24h) durante un período de tres a seis meses postrasplante.

## **7.2.2 Infección por poliomavirus**

En el trasplante renal, la prevalencia de la nefropatía asociada con poliomavirus BK, oscila entre 1-10 %, sobre todo durante el primer año postrasplante y en función del régimen inmunosupresor y de los métodos diagnósticos.

La prevalencia de la nefropatía asociada con poliomavirus BK, oscila entre 1-10 %, sobre todo durante el primer año postrasplante y en función del régimen inmunosupresor y de los métodos diagnósticos.



### **Tratamiento del poliomavirus BK:**

- Disminuir el tratamiento inmunosupresor ya que, en la actualidad, el tratamiento antiviral con cidovovir, leflunomida, quinolona e inmunoglobulina por vía intravenosa ha sido utilizado de forma empírica y su eficacia es difícil de determinar por la falta de estudios prospectivos controlados.

### **Estrategia:**

- a. Descenso de tacrolimus o sustitución por ciclosporina.
- b. Descenso o eliminación de micofenolato mofetil o sódico y azatioprina.
- c. Se recomienda la conversión a m-Tor (sirolimus o everolimus) por su efecto antiviral si la función renal, la proteinuria y la tolerancia del paciente lo permiten.

## **8. CRITERIOS DE SUSPENSIÓN DE LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA:**

- Enfermedad renal crónica terminal en estadio V por pérdida de la función del injerto.
- Enfermedad neoplásica no controlada.
- Enfermedad infecciosa grave no controla.

## **9. ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE Y SUS FAMILIARES**

Las personas que tienen un riñón trasplantado en perfecto funcionamiento perciben una importante mejoría en su calidad de vida y se convierten en pacientes bien controlados, gracias al correcto desempeño de ese órgano vital.

A los receptores de trasplante debe serles suministrada información precisa sobre: tratamiento médico continuo, alimentación adecuada y reconocimiento de síntomas y signos de alarma; así como acerca de todas aquellas variables que favorezcan un autocuidado de calidad y un adecuado control de los factores de riesgo inherentes al procedimiento realizado.

Luego del trasplante, la atención al paciente debe ser continuada en consultorios externos. Durante el primer trimestre, los controles serán más frecuentes, hasta que se logre un equilibrio entre el tratamiento antirrechazo y el sistema inmunitario del receptor.

La inmunosupresión es la terapia clave en el postrasplante. Para lograrla, son utilizados fármacos que previenen y tratan el rechazo. Su principal trabajo consiste en evitar el rechazo y alcanzar un estado que permita la tolerancia del injerto.

Conjuntamente con los inmunosupresores pueden ser suministrados fármacos asociados, con el fin de evitar otro tipo de complicaciones.

En los primeros meses, la toma correcta de la medicación es básica; aunque puede acarrear efectos secundarios. Si el paciente los presenta, debe comentarlo con su especialista, el cual le indicará las medidas a seguir. No se debe alterar la toma de medicamentos sin consultar previamente al equipo médico de trasplante.

Cada medicamento tiene unas horas adecuadas para su toma, especialmente los inmunosupresores. El horario de la medicación prescrita no debe ser alterado sin la debida autorización del médico de trasplante; el cual debe ser consultado, igualmente, en caso de que el paciente olvide ingerir alguna dosis.

Es importante que un nutricionista supervise la alimentación del paciente y motive cambios en el estilo de vida, especialmente en lo relativo a dieta saludable, control del peso corporal y ejercicio físico.

La dieta del paciente trasplantado renal debe ser variada y rica en fibra, para evitar el estreñimiento; con un contenido moderado de grasas de origen animal, de proteínas y de sal. El consumo de calorías debe ser ajustado a las necesidades energéticas de cada individuo intervenido.

El regreso a la actividad laboral debe ser orientado por el médico especialista y otorgado por el médico de cabecera. Es aconsejable que todas aquellas personas que puedan desempeñar una actividad laboral lo hagan, si tienen acceso a la misma. No existe un tiempo medio de convalecencia postrasplante. Depende de cada caso.

El ejercicio regular puede ayudar a mantener el peso adecuado y a prevenir la osteoporosis. Cualquier actividad física es beneficiosa para el paciente: ¡caminar, nadar, montar bicicleta, levantar pesas, jugar golf o tenis, participar en clases de yoga o aún los quehaceres domésticos cuentan como ejercicio! Estar activo es la clave para una vida sana, aunque deberán ser evitadas las actividades extenuantes durante los primeros dos o tres meses luego del trasplante.

El uso ilegal de las drogas no es tolerado por ningún centro de trasplante. El paciente nunca debe arriesgarse a perder su riñón sano por fumar cigarrillos. La nicotina afecta los pequeños vasos sanguíneos del riñón y del resto del cuerpo; y acelera las enfermedades renales.

Se recomienda que el paciente renal trasplantado espere de seis a ocho semanas antes de reiniciar la actividad sexual, si se siente en condiciones de hacerlo. Tanto el hombre como la mujer recobran su fertilidad normal poco tiempo después de la intervención.

## **10. PERIODICIDAD DE LA CONSULTA DE TRASPLANTE RENAL (POST-TX)**

- 1er. mes: cada siete días (semanal).
- 2do. mes: cada 10 días.
- 3er. mes: cada 15 días (dos veces al mes)
- A partir del 4to. mes y hasta el primer año: una vez al mes.
- 2do. año: consulta de uno a dos meses.
- 3er. año: consulta de uno a tres meses.

- 4to. año: consulta de uno a cuatro meses.
- 5to. año: consulta de uno a cinco meses.
- A partir del 6to. año: consultas periódicas de uno a seis meses.

**Pruebas de laboratorio en cada consulta:**

- Hemograma.
- Glucosa.
- Creatinina.
- Potasio.
- Calcio.
- Fósforo.
- PTH.
- Proteínas totales.
- Albúmina.
- Colesterol total, HDL y LDL.
- Gases venosos (HCO<sub>3</sub> y Ph).
- GOT.
- GPT.
- GGT.
- Fosfatasa alcalina.
- Bilirrubina total.
- Ácido úrico.
- LDH.

**Orina 24 h determinar:**

- Depuración de creatinina.
- Proteinuria.
- Urocultivo.
- Niveles de tacrolimus, ciclosporina y m-TOR (si es preciso).
- PCR CMV mensual durante los primeros seis meses postrasplante o bajo sospecha clínica.
- PCR virus BK, por sospecha clínica.

**11. INDICADORES**

Para el seguimiento a la implementación del protocolo clínico se debe recolectar información relacionada a los siguientes indicadores.

| Proceso de atención  | Indicador  |
|--|--|
| Manejo Terapéutico de Inmunosupresión en Trasplante renal                                    | Porcentaje de pacientes receptores de riñón con tratamiento inmunosupresor según protocolo             |
| Manejo terapéutico del paciente con alto riesgo inmunológico (características del receptor). | Porcentaje de pacientes con alto riesgo inmunológico tratados con medicamentos de acuerdo al protocolo |

## 12. IMPLEMENTACIÓN

La institución prestadora de servicios de salud según sus condiciones particulares, el tipo y las características de los protocolos a implementar, define las estrategias de implementación que usará para establecer su respectivo plan. Esto permitirá definir más claramente la contribución del proceso al impacto en la gestión de la organización.

El plan de implementación es el conjunto de directrices que deben seguirse para llevar a la práctica y diseminar adecuadamente la guía dentro de cada institución prestadora de servicios de salud. Así mismo el plan de implementación debe identificar acciones y responsables en cada etapa del proceso.

### **Elementos sugeridos para la implementación:**

1. Conformar un equipo responsable de impulsar la implementación compuesto por los profesionales de dicha especialidad.
2. Disponibilidad y acceso: Consiste en garantizar la disponibilidad y acceso de los protocolos en todo momento y todo lugar donde se haya definido que se van a utilizar, como los consultorios.
3. Sesiones formativas: Dirigida a crear espacios en que los usuarios de los protocolos puedan revisar sus conocimientos y actitudes acerca del tema tratado en cada uno de los protocolos, con respecto a los conocimientos y actitudes de sus colegas y el contenido de los mismos.
4. Identifique las barreras y facilitadores de la implementación de las recomendaciones seleccionadas
5. Auditoría y retroalimentación: Se basa en la verificación de resultados
6. Recordatorios: Consiste en disponer diferentes actividades y medios que les recuerden a los usuarios permanentemente que existe un proceso de protocolización institucional, que se deben usar los protocolos y algunos contenidos de los protocolos.
7. Incentivos: Consiste en realizar actividades que motiven la aceptación y práctica de las acciones incluidas en los protocolos, disponiendo reconocimientos de diferente clase para los usuarios en proporción directa a los protocolos.
8. Realice un seguimiento a la adopción de las recomendaciones a través de los indicadores propuestos en el protocolo o pueden desarrollarse unos indicadores específicos.

### 13. BIBLIOGRAFÍA

1. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 Suppl 2:ii1-7.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 3:s1-155.
3. Heemann U, Abramowicz D, Spasovski G, Vanholder R; European Renal Best Practice Work Group on Kidney Transplantation. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transpl* 2011; 26:2099-106.
4. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vítko S, Hugo C, Demirbas A et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9(8):1876-85.
5. Malat G, Culkin C. The ABCs of Immunosuppression: A Primer for Primary Care Physicians. *Med Clin North Am.* 2016 May; 100(3):505-18. doi: 10.1016/j.mcna.2016.01.003. Review.
6. Bamoulid J, Staeck O, Crépin T, Halleck F, Saas P, Brakemeier S, Ducloux D, Budde K. Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Oct 25. pii: gfw368.
7. Haller MC, Royuela A, Nagler EV, Pascual J, Webster AC. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 22 (8):CD005632. doi: 10.1002/14651858.CD005632.pub3. Review.
8. Axelrod DA, Naik AS, Schnitzler MA, Segev DL, Dharnidharka VR, Brennan DC, Bae S, Chen J, Massie A, Lentine KL. National Variation in Use of Immunosuppression for Kidney Transplantation: A Call for Evidence-Based Regimen Selection. *Am J Transplant.* 2016 Aug; 16(8):2453-62. doi: 10.1111/ajt.13758.
9. Malvezzi P, Jouve T, Rostaing L. Costimulation Blockade in Kidney Transplantation: An Update. *Transplantation* 2016; 100(11):2315-2323.
10. Caillard S, Moulin B, Buron F, Mariat C, Audard V, Grimbert P, Marquet P. Advagraf, a once-daily prolonged release tacrolimus formulation, in kidney transplantation: literature review and guidelines from a panel of experts. *Transpl Int.* 2016 Aug; 29(8):860-9. doi: 10.1111/tri.12674. Review.
11. Bunnapradist S, Rostaing L, Alloway RR, West-Thielke P, Denny J, Mulgaonkar S, Budde K. LCPT once-daily extended-release tacrolimus tablets versus twice-daily capsules: a pooled analysis of two phase 3 trials in important de novo and stable kidney transplant recipient subgroups. *Transpl Int.* 2016 May; 29(5):603-11. doi: 10.1111/tri.12770.
12. Rostaing L, Bunnapradist S, Grinyó JM, Ciechanowski K, Denny JE, Silva HT Jr, Budde K; Envarsus Study Group. Novel Once-Daily Extended-Release Tacrolimus versus Twice-Daily Tacrolimus in De Novo Kidney Transplant Recipients: Two-Year Results of Phase 3, Double-Blind, Randomized Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016 Apr; 67(4):648-59. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.024.

13. Sawinski D, Trofe-Clark J, Leas B, Uhl S, Tuteja S, Kaczmarek JL, French B, Umscheid CA. Calcineurin Inhibitor Minimization, Conversion, Withdrawal, and Avoidance Strategies in Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant*. 2016 Jul; 16(7):2117-38. doi: 10.1111/ajt.13710.
14. Pascual J, Diekmann F, Fernández-Rivera C, Gómez-Marqués G, Gutiérrez-Dalmau A, Pérez-Sáez MJ, Sancho-Calabuig A, Oppenheimer F. Recomendaciones para el uso de everolimus en trasplante renal de novo: falsas creencias, mitos y realidades. *Nefrología*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro>.
15. Pascual J, Royuela A, Fernández AM, Herrero I, Delgado JF, Solé A, Guirado L, Serrano T, de la Torre-Cisneros J, Moreno A, Cordero E, Gallego R, Lumbreras C, Aguado JM; Spanish Society of Transplantation Virological and Immune Response Investigation Study Group. Role of mTOR inhibitors for the control of viral infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2016 Dec; 18(6):819-831. doi: 10.1111/tid.12601. Review.
16. Levey AS, Coresh J. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
17. Post TW, Rose BD. Overview of the Management of chronic kidney disease in adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate? Waltham, MA, 2012.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336:1049-51.
19. Knmaz, T, Knechtle, Sj. Novel agents or strategies for immunosuppression after renal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2003; 8:172.
20. Tedesco silva, H Jr, Pinheiro machado, P, Rosso felipe, C, Medina pestana, JO. Immunotherapy for de Novo renal transplantation: what's in the pipeline? *Drugs* 2006; 66:1665.
21. Kuypers, DR, Vanrenterghem, YF. Monoclonal antibodies in renal transplantation: Old and new. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:297.
22. Vincenti, F, Larsen, C, Durrbach, A, et al. costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005; 353:770.
23. Weaver, TA, Charafeddine, AH, Agarawal, A, et al. Alafacept promotes co-stimulation blockade based allograft survival in nonhuman primates. *Nat Med* 2009; 15:746.
24. Monaco, AP, Morris, Pj. Reduction in calcineurin inhibitor exposure and maintenance of effective immunosuppression: clinical experience with everolimus (certican. *Transplantation* 2005; 79:S67.
25. Lorber, MI, Mulgaonkar, S, butt, KM, et al. everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in the novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter phase III study. *Transplantation* 2005; 80:244.
26. Bissonnette, R, Papp, K, Poulin, Y, et al. A randomized, multicenter, doubleblind, placebo-controlled phase 2 trial of ISA247 in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:472.
27. The first-in-class oral protein kinase C (pkc) inhibitor nvp-aeb071 (aeb) prolongs renal allograft survival in non-human primates (nhp) and suppresses lymphocyte proliferation at safe exposures in human proof-of-concept studies (abstract). *Transplantation* 2006; 81 (suppl2):86.

28. Busque, S Leventhal, J, Brennan, DC, et al. calcineurin-inhibitor-free immunosuppression based on the JAK inhibitor CP-690,550: a pilot study in the novo kidney allograft recipients. *Am J transplantation* 2009; 9:1936.
29. Waid, TH, Lucas, BA, Amlot, P, et al. T10Bg.1A-31 anti-T-cell monoclonal antibody: preclinical studies and clinical treatment of solid organ allograft rejection. *Am J kidney Dis* 1989; 14:61.
30. Kahan, BD. Individuality: the barrier to optimal immunosuppression. *Nat Rev Immuno* 2003; 3:831.
31. Kirk, Ad. Induction immunosuppression. *Transplantation* 2006; 82:593.
32. Goggins, WC, Pascual, MA, Powelson, JA, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 2003; 76:198.
33. Lawen, JG, Davies, EA, Mourad, G, et al. randomized 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 2003;75:37.
34. Brennan, DC, Schnitzler, MA long-term results of rabbit antithymocyte globulin and basiliximab induction. *N Engl J Med* 2008; 359:1736.
35. Knight, RJ, Kerman, RH, Schoenberg, L, et al. the selective use of basiliximab versus thymoglobulin in combination with sirolimus for cadaveric transplant recipients at low risk versus high risk for delayed graft function. *Transplantation* 2004; 78:904.
36. Tran, HT, Acharya, MK, McKay, DB, et al. Avoidance of cyclosporine in renal transplantation: effects of daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids. *J Am Soc Nephrol* 2000; 80:765.
37. Vathasala, A, Ona, ET, Tan, SY, et al. Randomized trial of alemtuzumab for prevention of graft rejection and preservation of renal function after kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 80:765.
38. Ciancio, G, Burke, GW, Gaynor, JJ, et al. A randomized trial of three renal transplant induction antibodies: early comparison of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid dosing, and never immune-monitoring. *Transplantation* 2005; 80:457.
39. Meier-Kriesche, HU, Li, S, Gruessner, RW, et al. immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J transplant* 2006; 6: nn.
40. Meier-Kriesche, HU, Schold, ID, Srinivas, TR, et al. lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J transplant* 2004; 4:378.
41. Sollinger, HW for the U.S. renal transplant mycophenolate mofetil study group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary renal allograft recipients. *Transplantation* 1995; 60:225.
42. Remuzzi, G, Lesti, M, Gotti, E, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a Randomised trial. *Lancet* 2004; 364:503.
43. Mendez, R, Gonwa, T, Yang, HC, et al. A prospective, randomized trial of acrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 1 year. *Transplantation* 2005; 80:303
44. Ekberg, H, Tedesco-Silva, H, Demirbas, A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal Transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357:2562.

45. Smak Greggor, PJ, Van Gelde, T, Hesse, CJ, et al. mycophenolic acid plasma concentrations in kidney allograft recipients with or without cyclosporine: A cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:706.
46. Salvadori, M, Holzer, H, de Mattos, A, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients, *Am J Transplant* 2004; 4:231.
47. Budde, K, Knol, G, Curtis, J, et al. Long-term safety and efficacy after conversion of maintenance renal transplant recipients from mycophenolate mofetil (MMF) to enteric coated mycophenolate sodium (EC-AMF, myfortic). *Clin Nephrol* 2006; 66:103.
48. Gonwa, T, Johnson, C, Ahsan, N, Afrey, EJ. Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil of azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. *Transplantation* 2003; 75: 2048.
49. Kahan, BD, the Rapamune US study Group. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: randomized multicentre study. *Lancet* 2000; 356:194.
50. Srinivas, TAR, Shold, JD, Guerra, G, et al. Mycophenolate mofetil/sirolimus compared to other common immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7:586.
51. Durrbach, A, Pestana, JM, Pearson, T, Vincenti F, Garcia, VD, Campistol, J, Rial, Mdel C, Florman, S, Block, A, Di Russo, G, Xing, J, Garg P, Grinyo J. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplant from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J transplant*. 2010 Mar; 10(3):547-57.
52. Vincenti, F, Blanco G, Durabach A, Friend P, Grinyo J, Halloran PF, Klempnauer J, Lang CP, Mühlbacher F, Nashan B, Souillou JP, Vanrenterghem Y, Wekerle T, Agarwal M, Gujrathi S, Ahen J, Shi R, Townsend R, Charpentier B. Fiveyear safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. *Am J Soc Nephrol*. 2010 sep; 21:1587-96.
53. Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, Westeel PF, Etienne I, Thervet E, Moulin B, Frouget T, Le Meur Y, Glotz D, Heng AE, Onno C, Buchler M, Girardot-seguin S, Huralut de Ligny B, efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: concept study. *Am J transplant*. 2009 May; 9(5):m5-23.
54. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, eisemberguer U, Kramer S, Fischer W, Gscheidmeier H, Pietruck F; ZEUS study investigators. Everolimus based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomized, controlled trial. *Lancet*. 2001 mar 5; 377(9768):837-47.
55. Ferguson R, Grinyo J, Vincenti F, Kaufman DB, Woodle Es< Marder BA, Citterio F, Marks WH, Agarwal M, Wu D, Dong Y, Garg P immunosuppression with belatacept-based, corticosteroid-avoiding regimens in de novo kidney transplant recipients. *Am j transplant*. 2011 Jan; 11(1):66-76.
56. Levey AS, Coresh J. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
57. Post TW, Rose BD. Overview of the Management of chronic kidney disease in adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.



58. Organización Panamericana de la Salud, OPS. Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Año 2018. Versión sin publicar.