

Serie
Trasplante Renal (III)

**Importancia del Rechazo Mediado por Anticuerpos
y Falta de Adhesión al Tratamiento en la Falla
del Trasplante Renal**

American Journal of Transplantation
12(2):388-399, Feb 2012

Comentario crítico
Prof. Dr. Pablo M. Raffaele



Importancia del Rechazo Mediado por Anticuerpos y Falta de Adhesión al Tratamiento en la Falla del Trasplante Renal

En esta cohorte prospectiva de pacientes receptores de trasplante renal con indicación de biopsia del injerto, se verificó la relevancia del rechazo mediado por anticuerpos y de la falta de adhesión al tratamiento como factores asociados con la falla del órgano trasplantado.

Introducción

La falla tardía del trasplante renal se considera un problema relevante; sin embargo, las causas de esta complicación no han sido definidas por completo. Se agrega que la identificación del rechazo mediado por anticuerpos (RMA) con el marcador C4d negativo ha dado lugar a un nuevo contexto. Así, el 50% de los RMA no se reconocen, debido a que el fenotipo clínico y los resultados de la histología son erróneamente atribuidos a nefropatía crónica del injerto o a toxicidad por los inhibidores de la calcineurina. Por consiguiente, numerosos pacientes se presentan en forma tardía con RMA debido a anticuerpos HLA específicos del donante *de novo*, ya sea con marcador C4d positivo o negativo.

Entre las posibilidades por las cuales la inmunosupresión no logra evitar la aparición de anticuerpos específicos contra el donante (DSA, por su sigla en inglés) y de RMA, se citan la falta de adhesión al tratamiento y la inmunosupresión insuficiente para evitar la falla inducida por los inhibidores de la calcineurina, asumiendo que la hialinosis inespecífica y la fibrosis informada en las biopsias tardías son marcadores de toxicidad progresiva por estos fármacos.

La comprensión del fenotipo de la falla del injerto de cada paciente individual es un paso esencial en el progreso del trasplante. En modelos previos, se ha postulado que la falla de un trasplante renal puede atribuirse a afecciones específicas, sobre la base de los resultados de las biopsias y los anticuerpos anti-HLA. La atribución causal involucra la evaluación de todos los datos clínicos, histológicos y asociados con los anticuerpos para decidir la mejor explicación para la evolución del paciente. Se advierte que muchos casos individuales no pueden explicarse por los resultados de la histología, porque la falla del trasplante se vincula con factores que no intervienen en el momento de la biopsia, como la adhesión a la terapia.

En este estudio prospectivo se intentó establecer la causa de la falla del injerto en una cohorte de individuos que requirieron biopsia, sobre la base de los hallazgos histológicos, los anticuerpos, la información clínica y la evaluación de la adhesión.

Pacientes y métodos

Participaron del estudio pacientes en quienes se efectuó una biopsia del riñón trasplantado como consecuencia de una indicación clínica (deterioro funcional, proteinuria, función estable pero alterada). Las biopsias se clasificaron de acuerdo con los criterios de Banff modificados. Se definieron como biopsias C4d negativas aquellas con DSA positivos, tinción negativa o mínima y focal para C4d, y la presencia de ya sea capilaritis peritubular, glomerulitis, trombosis o glomerulopatía del trasplante. Se estableció como RMA probable a la presencia de idénticas

lesiones, en el contexto de ausencia de DSA y un panel reactivo de anticuerpos (PRA) positivo. Asimismo, para las 412 biopsias, se dispuso de 372 muestras de suero para efectuar pruebas simultáneas de detección de anticuerpos anti-HLA. Se consideró falla del injerto ya sea a la muerte del paciente o bien a la pérdida funcional renal con requerimientos de retrasplante o de terapia sustitutiva. La adhesión al tratamiento se evaluó de modo retrospectivo a partir de las historias clínicas.

Todos los datos reunidos se procesaron mediante pruebas estadísticas específicas.

Resultados

Se analizaron los datos de 412 biopsias solicitadas por indicaciones clínicas en 315 pacientes no seleccionados con trasplante renal, entre los 6 días y los 32 años postrasplante (mediana: 17 meses).

Las biopsias se clasificaron en función de los criterios de Banff, incorporando el RMA C4d negativo. Los diagnósticos principales fueron RMA ($n = 73$, incluidos 17 casos con C4d positivos y 56 C4d negativos; 72 biopsias presentaban parámetros de RMA crónico activo), RMA probable ($n = 14$), rechazo mixto ($n = 25$), rechazo mediado por linfocitos T ([RMLT]: $n = 36$), sospecha de rechazo (*borderline*; $n = 39$), nefropatía por poliovirus ([NPV]: $n = 12$), glomerulopatías ($n = 43$), ausencia de anomalías graves ($n = 119$), atrofia/fibrosis ($n = 31$) y otras ($n = 20$). Durante el seguimiento se describieron 74 pérdidas del injerto (24%), de las cuales 60 se atribuyeron a la falla del trasplante y las 14 restantes a muerte del paciente con injerto funcional.

Se destaca que la causa más frecuente en la evaluación de las 182 biopsias tempranas (definidas como las realizadas antes del año) fueron la insuficiencia renal aguda y el RMLT o los resultados *borderline*. En el 62% de los casos no se reconocieron alteraciones graves en las primeras seis semanas postrasplante, lo que se atribuyó a que la disfunción que había motivado la solicitud de biopsia correspondía a injuria renal aguda. Entre las seis semanas y los seis meses ($n = 62$), la mayoría de las biopsias no demostraron anomalías graves o correspondían a RMLT o resultados *borderline*. En el período comprendido entre los seis y los doce meses ($n = 41$), los diagnósticos fueron similares, con la incorporación de más casos de NPV.

En cambio, en las biopsias tardías ($n = 230$), se describió un 29% de casos de RMA, 16% de glomerulopatías y 11% de casos de atrofia/fibrosis no explicables. Casi la totalidad de los informes acerca de probable falta de adhesión terapéutica correspondía a biopsias tardías. Además, la probabilidad de cada diagnóstico (como RMLT o RMA) varió de acuerdo con el tiempo postrasplante. De ese modo, el momento de realización de la biopsia parecía provocar repercusiones acentuadas sobre la

probabilidad diagnóstica y la incidencia de inquietud acerca de la adhesión al tratamiento.

Se confirmaron 14 fallecimientos de pacientes con injerto funcional, correspondientes al 19% de los casos de falla del trasplante. Asimismo, se informaron 60 casos de regreso a diálisis o de retrasplante; en las últimas biopsias de estos enfermos, el 56% de los resultados correspondía a RMA o rechazo mixto. Los hallazgos histológicos de esas 60 biopsias diferían en relación con las 255 biopsias sin falla del injerto, con mayor incidencia de RMA y rechazo mixto y menor incidencia de ausencia de anomalías o resultados *borderline*. La inquietud por probable falta de adhesión fue significativamente más frecuente en los pacientes con falla del injerto, en comparación con aquellos sin falla (32% contra 3%, respectivamente; $p = 0.0001$).

Los autores advierten que la progresión a la falla del injerto después de la indicación de la biopsia no significa necesariamente que esta complicación se relaciona con el diagnóstico histológico: un paciente en quien se efectuó la biopsia por insuficiencia renal aguda puede presentar complicaciones posteriores de otro origen. Se sugirió así la elaboración de normativas para la atribución causal en los casos de falla del injerto, pero se admite la necesidad de incorporar todos los datos de la biopsia, así como los parámetros clínicos y bioquímicos. Fue posible proponer una causa en 56 de los 60 casos de falla del injerto (93%); en este subgrupo, 36 eventos (64%) se atribuyeron a rechazo, otros diez casos (18%) se consideraron secundarios a glomerulonefritis, en cuatro biopsias (7%) se sospechó o confirmó NPV y seis eventos (11%) se atribuyeron a interurrencias médicas o quirúrgicas. La totalidad de los casos de rechazo incluía parámetros de RMA (crónico activo, probable o mixto) y ninguno de ellos era atribuible a RMLT aislado o crónico activo.

En otro orden, en 26 pacientes se informó probable falta de adhesión al tratamiento. En este subgrupo de enfermos, se reconocieron 19 casos de falla del injerto; 17 de ellos fueron motivados por rechazo, correspondientes al 47% de las fallas secundarias a rechazos. En siete enfermos con probable falta de adhesión se confirmó funcionalidad del injerto hacia la finalización del seguimiento. En 14 de los 19 pacientes con adhesión inapropiada y falla del injerto, se demostró en la última biopsia ya sea RMA ($n = 12$), rechazo mixto ($n = 2$) o RMLT ($n = 1$).

Todos los pacientes con falla del injerto y falta de adhesión presentaron tanto DSA ($n = 16$) como anticuerpos anti-HLA sin DSA lentificados ($n = 2$). La prevalencia de DSA positivos fue significativamente superior en los sujetos con mala adhesión al tratamiento, en comparación con otros pacientes ($p < 0.001$).

Discusión

En esta cohorte prospectiva de pacientes receptores de trasplante renal con indicación de biopsia del injerto, se comprobó la importancia del RMA y del rechazo mixto, así como de su interacción con la falta de adhesión al tratamiento.

De acuerdo con los datos de las historias clínicas, la falta de adhesión se asoció con formas tardías de RMLT, RMA o rechazo mixto, con frecuente progresión a la falla del injerto. Este fenotipo podría atribuirse a que, en el momento de la falla, los pacientes con mala adhesión a la terapia presentaban DSA positivos. Este componente inmunológico permitiría explicar el mal pronóstico y la inadecuada respuesta al tratamiento de "los rechazos agudos tardíos". En virtud de la repercusión de la falta de adhesión, el seguimiento de los pacientes receptores de trasplante requiere cambios en el abordaje del cumplimiento terapéutico, con especial énfasis en ciertos grupos etarios, étnicos y sociales. Si bien la vigilancia puede incluir entrevistas, equipos de trabajo social y evaluaciones adicionales de anticuerpos, entre otras propuestas, se requieren estudios prospectivos de la falta de adhesión para definir las estrategias de pesquisa.

Entre las dificultades para la atribución causal de la falla de un injerto se destacan la ambigüedad diagnóstica de las biopsias o la presencia de atrofia y fibrosis avanzadas. Tanto el momento de la presentación con indicación de la biopsia como el conocimiento de la enfermedad renal previa del receptor son parámetros fundamentales para el diagnóstico diferencial y la definición del riesgo de progresión. Los procesos asociados con la cronología comprenden la injuria renal aguda postrasplante (primeras seis semanas), el RMLT y las biopsias *borderline* (primeros meses), la NPV (seis a doce meses) y las afecciones progresivas como el RMA mediado por anticuerpos anti-HLA *de novo* y la glomerulopatía recurrente luego de un año, así como la falta de adhesión.

Por consiguiente, a partir de este análisis y de otros estudios, se advierte un nuevo papel del RMLT en la patogenia de la falla del trasplante renal. Las formas tempranas responden al tratamiento. Las formas tardías puras comparten lesiones similares y pueden asociarse con buena respuesta a la terapia en ausencia de RMA. En cambio, la persistencia de RMLT sin diagnóstico por períodos prolongados puede inducir daño irreversible. Esta afección podría considerarse un indicador relevante de la falla del tratamiento inmunosupresor indicado, pero podría también participar de las lesiones progresivas del injerto en aquellos sujetos con DSA positivos y sin adhesión al tratamiento.

Conclusiones

Sobre la base de los resultados, los autores proponen que los diagnósticos principales de falla del injerto en esta cohorte de pacientes trasplantados renales no seleccionados incluyen el rechazo, la recurrencia de la enfermedad de base, la NPV y el estrés grave por interurrencias médicas o quirúrgicas. El análisis de los datos de las biopsias indicadas constituye probablemente el mejor sistema disponible para definir las principales causas de falla del trasplante renal, aunque se postula que la incorporación de los fenotipos moleculares podría incrementar su utilidad.

Comentario crítico

Análisis de las Causas de la Falla del Trasplante Renal



Prof. Dr. Pablo M. Raffaele

Jefe de la Unidad Renal, Hospital Universitario
Fundación Favaloro,
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Introducción: escenario

Los mayores desafíos en los inicios del trasplante renal como tratamiento de los pacientes portadores de insuficiencia renal crónica terminal fueron el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas del implante y la comprensión y el vencimiento de la barrera inmunológica, con lo cual se evita el rechazo agudo, con una inmunosupresión eficaz en la prevención del rechazo y con escasas complicaciones infecciosas graves.

El trasplante renal es uno de los sucesos espectaculares de la medicina del siglo XX y sus avances permitieron que se transforme en el tratamiento de elección de la insuficiencia renal crónica terminal.

Desde hace tiempo se ha confirmado una ventaja significativa en la sobrevida de los pacientes inscriptos en una lista de espera cuando pueden acceder al trasplante, respecto de aquellos que permanecen en espera y son sometidos a diálisis.

En los últimos 10 a 15 años hubo una importante mejora en el control inicial del rechazo agudo gracias a la disponibilidad de un abanico variado de inmunosupresores seguros y eficaces. Además, se ha podido comprender el impacto de la función renal como factor pronóstico en la sobrevida del injerto. Lamentablemente, la realidad de la sobrevida del trasplante a largo plazo es más compleja que lo que originalmente se pensó. La mejora en la sobrevida del riñón trasplantado en el primer año no se ha trasladado en forma equivalente o proporcional a los resultados a largo plazo.

La conocida nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina y su impacto negativo en la función renal motivó el diseño de esquemas inmunosupresores con nuevos fármacos y dosis reducidas de tacrolimus o ciclosporina, o bien su eliminación completa, con el objetivo de evitar la injuria renal de los inhibidores de la calcineurina, con una esperada protección inmunológica equivalente.

Tampoco podemos ignorar en el análisis de los resultados alejados del trasplante renal el aumento de la cantidad de donantes y receptores de mayor riesgo. Entre los riesgos relacionados con el receptor, la adhesión a las indicaciones médicas cobra cada vez más fuerza como una influencia decisiva en los resultados posteriores al año del trasplante.

Comentarios acerca del presente artículo

En este contexto de preocupación sobre los resultados tardíos del trasplante renal, es interesante analizar el artículo publicado en *American Journal of Transplantation* de 2012 por las universidades de Alberta (Canadá), Hannover (Alemania) y Minnesota (EE.UU.).

Los autores destacan que el problema clínico de la pérdida tardía del injerto representa la cuarta causa de insuficiencia renal crónica terminal en los EE.UU. y reconocen una comprensión incompleta del fenómeno, que incluye una desregulación de la fibrosis, la toxicidad a los fármacos y la controvertida nefropatía crónica del injerto.

Después del estrés del implante del injerto la evolución de la función renal se estabiliza, pero puede ser alterada principalmente por el rechazo mediado por anticuerpos o la recidiva de la enfermedad de base, como los eventos con más impacto en la sobrevida alejada del injerto.

El rechazo mediado por anticuerpos es una realidad que preocupa como factor determinante de la sobrevida del injerto. Esto se debe a los anticuerpos anti-HLA *de novo*, y puede asociarse con la presencia o no de C4d en los capilares peritubulares como indicadores de activación del complemento. La aparición de estos anticuerpos, que marcan negativamente la evolución del injerto, ¿significa una falla en la eficacia de los esquemas inmunosupresores o una mala adhesión del paciente al tratamiento?

Probablemente algunos receptores han estado inadecuadamente inmunosuprimidos en protocolos sin inhibidores de la calcineurina, con el fin de evitar la nefrotoxicidad.

Tanto en estudios retrospectivos como prospectivos se ha podido demostrar que la causa principal de pérdida de injertos renales radica en el daño glomerular inmunológico.

El trabajo que se discute tuvo como objetivo comprender las causas de la falla del injerto renal en un estudio prospectivo de 315 pacientes (412 biopsias), reclutados con consentimiento escrito en el momento de la indicación clínica de una biopsia del injerto renal, ya sea por degradación de la función renal, proteinuria o disfunción renal prolongada entre la sexta semana y el año 32 del seguimiento postrasplante.

Las biopsias tempranas mostraron escasas alteraciones en el 62% de las muestras posteriores al trasplante. El hallazgo patológico preponderante fue el rechazo mediado por células (23% si incluimos los pacientes *borderline*). En las 230 biopsias tardías los diagnósticos fueron diferentes, ya que predominó el rechazo mediado por anticuerpos (29%), que puede llegar al 44% si se incluyen los rechazos mixtos y los probables.

Las enfermedades glomerulares son casi inexistentes en las biopsias precoces, pero llegan al 16% de las biopsias en las realizadas luego del año. Otra complicación que sólo se observa en las muestras tardías es la atrofia-fibrosis, que en el período inicial no se observa y luego del año causa el 11% de las situaciones clínicas que motivaron las biopsias.

La falta de adhesión fue detectada en la gran mayoría de los casos luego del año del trasplante.

El momento del trasplante en que se realiza la biopsia condiciona la probabilidad de los diagnósticos y la existencia de problemas en el cumplimiento del tratamiento médico. La falta de adhesión se verificó mucho más frecuentemente en los pacientes que perdieron el injerto, en comparación con aquellos que mantuvieron la función renal (32% frente a 3%).

La pérdida del injerto estuvo relacionada principalmente con el rechazo (64% de los pacientes), en todos los casos mediado por anticuerpos. Ninguna falla del injerto se relacionó con un rechazo celular puro, con nefrotoxicidad a los inhibidores de la calcineurina o con fibrosis inexplicable.

Todos los pacientes que perdieron sus riñones por rechazo y no habían cumplido su tratamiento presentaron anticuerpos específicos anti-HLA contra el donante.

La segunda causa de fallo tardío del injerto fue la recidiva de la enfermedad de base (18% de los casos).

Otras causas que motivaron las pérdidas del injerto fueron la nefropatía por poliomavirus (virus BK) en el 4% de las pérdidas y la falla renal en el contexto de una enfermedad intercurrente grave.

Es importante comprender clínicamente que el rechazo tardío observado en una biopsia debe llevar a la revisión de la adhesión del tratamiento. Los grupos de mayor riesgo son los adolescentes y adultos jóvenes y algunos grupos sociales o étnicos. En ellos debe aumentarse los controles y la educación para prevenir la falta de adhesión.

Sinopsis

La mayoría de las pérdidas tardías de los trasplantes renales se debe, en este estudio, al rechazo mediado por anticuerpos, tanto puro como mixto, con una falta de adhesión al tratamiento que se verificó en la mitad de los casos.

Las otras razones son la recidiva de la enfermedad de base, la pérdida de la función renal en el contexto de una enfermedad grave y la muerte del receptor con riñón funcionante.

Para atribuir adecuadamente las causas de la disfunción renal debe considerarse el momento del trasplante, las determinaciones de anticuerpos específicos antidonante y la histología del injerto.

El rechazo celular no tendría impacto en la sobrevida del trasplante si es diagnosticado y tratado oportunamente. Su hallazgo tardío debe hacer pensar en fallas en la adhesión al tratamiento.

La toxicidad a los inhibidores de la calcineurina no fue, en esta serie de casos, motivo de pérdida del injerto.

Una adecuada educación del paciente y su correcto cumplimiento del tratamiento serían factores decisivos en los resultados a largo plazo.

PROGRAF® XL - PROGRAF® XL 3 mg. Cápsulas de acción prolongada. Venta Bajo Receta Archivada. Industria Irlandesa. **COMPOSICION:** Cada cápsula de acción prolongada de PROGRAF® XL 0,5-1-5 y 3 mg contiene: tacrolimus 0,50 mg, 1 mg, 5 mg y 3 mg, respectivamente; excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** Inmunosupresor de tipo macrólido/Inhibidor de la calcineurina. **INDICACIONES:** Profilaxis del rechazo del trasplante en receptores adultos de aloinjertos renales o hepáticos. Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos. **POSOLOGIA Y FORMA ADMINISTRACION:** PROGRAF® XL es una formulación oral de tacrolimus que se toma una vez al día; el tratamiento requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente calificado y equipado. El cambio involuntario o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o de liberación prolongada es peligroso. Las dosis iniciales recomendadas son orientativas; la dosificación puede variar dependiendo del régimen inmunosupresor elegido y debe ser individualizada con la ayuda del monitoreo de los niveles en sangre. PROGRAF® XL se administra habitualmente en combinación con otros agentes inmunosupresores en el período postoperatorio inicial. Se recomienda realizar el monitoreo cuidadoso y frecuente de los niveles valle de tacrolimus en las primeras dos semanas post-trasplante para asegurar una exposición adecuada al fármaco en este período. Siendo tacrolimus una sustancia con un aclaramiento bajo, los ajustes de dosis en el tratamiento con PROGRAF® XL pueden durar varios días antes de alcanzar el estado estacionario. Normas para la correcta administración. Administrar la dosis diaria oral de PROGRAF® XL una vez al día por la mañana; las cápsulas deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del blíster y tragarse con líquido (preferentemente agua), con el estómago vacío o al menos una hora antes ó 2-3 horas después de la ingesta de alimentos. De olvidarse la toma de la dosis por la mañana, la misma debe efectuarse lo antes posible ese mismo día; no duplicar la dosis la mañana siguiente. No es posible establecer un límite para la duración del tratamiento oral. Recomendaciones de administración en trasplantes renal y hepático. Profilaxis del rechazo del trasplante: Trasplante renal: 0,20-0,30 mg/kg/día, iniciada dentro de las 24 horas después de finalizada la cirugía. Trasplante hepático: 0,10-0,20 mg/kg/día, iniciada aproximadamente 12-18 horas después de finalizada la cirugía. Ajuste de dosis durante el período post-trasplante: La dosis de PROGRAF® XL se reduce generalmente durante el período post-trasplante, siendo posible en algunos casos retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis. Recomendaciones posológicas. Conversión de pacientes tratados con Prograf® (cápsulas dos veces al día) a PROGRAF® XL. La conversión se realizará en una relación 1:1 (mg:mg) manteniendo la dosis diaria total. Deben medirse los niveles valle de tacrolimus antes de realizar la conversión y dos semanas después, con ajuste de dosis, de ser necesario, para mantener una similar exposición sistémica. Tratamiento del rechazo. Se han utilizado dosis crecientes de tacrolimus, tratamiento suplementario con corticosteroides e introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policonales. Si se observan signos de toxicidad, puede ser necesario reducir la dosis de PROGRAF® XL. Trasplantes renal y hepático: En la conversión de otros inmunosupresores a PROGRAF® XL, el tratamiento debe comenzar con la dosis oral inicial respectiva recomendada para la profilaxis del rechazo del trasplante. Trasplante cardíaco: En pacientes adultos en los que el tratamiento se convierte a PROGRAF® XL, debe administrarse una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día. Trasplante de otros aloinjertos: A pesar de que no existe experiencia clínica con PROGRAF® XL en pacientes trasplantados de pulmón, páncreas e intestino, se ha utilizado Prograf® en pacientes con trasplantes pulmonares a una dosis oral inicial de 0,10 - 0,15 mg/kg/día, en pacientes con trasplante pancreático a una dosis oral inicial de 0,2 mg/kg/día, y en el trasplante intestinal a una dosis oral inicial de 0,3 mg/kg/día. Ajuste de dosis en poblaciones específicas de pacientes. Pacientes con insuficiencia hepática grave: Puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener los niveles valle en sangre dentro de los límites recomendados. Pacientes con insuficiencia renal: Generalmente no es necesario realizar ajustes de dosis; debido al potencial nefrotóxico de tacrolimus, se recomienda vigilar cuidadosamente la función renal. Raza: Los pacientes de raza negra pueden necesitar dosis superiores de tacrolimus para alcanzar niveles valle similares en comparación con los pacientes de raza caucásica. Conversión de ciclosporina a PROGRAF® XL: Se debe tener precaución cuando se cambie a los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a otro basado en tacrolimus. El tratamiento con PROGRAF® XL debe iniciarse después de evaluar la situación clínica del paciente y las concentraciones de ciclosporina en sangre (retrasando la administración en presencia de niveles elevados). En la práctica, el tratamiento basado en tacrolimus se ha iniciado 12 - 24 horas después de la interrupción del tratamiento con ciclosporina. El monitoreo de los niveles de ciclosporina en sangre continuará después de la conversión debido a que puede afectarse la eliminación de ciclosporina. Recomendaciones sobre la concentración diana de los niveles valle en sangre entera. La dosis debe basarse principalmente en las valoraciones clínicas de rechazo y tolerancia de cada paciente individual con la ayuda del monitoreo de los niveles valle de tacrolimus en sangre entera. Los niveles valle de PROGRAF® XL en sangre deben analizarse aproximadamente 24 horas después de la dosis, justo antes de la siguiente administración. Se recomienda el monitoreo frecuente de los niveles valle en las dos semanas iniciales post-trasplante, y luego periódico durante la terapia de mantenimiento. También deben controlarse los niveles valle en sangre de tacrolimus tras la conversión de Prograf® a PROGRAF® XL, después de ajustes de dosis, cambios en el tratamiento inmunosupresor o administración simultánea de sustancias que pueden alterar las concentraciones de tacrolimus en sangre entera. La frecuencia del control de los niveles en sangre debe estar basada en las necesidades clínicas. La mayoría de los pacientes pueden ser controlados con éxito si los niveles valle de tacrolimus en sangre se mantienen por debajo de 20 ng/ml. En la práctica clínica, los niveles valle en sangre entera detectados suelen estar entre 5 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante hepático, y entre 10 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante renal y cardíaco durante el período post-operatorio temprano. Durante la terapia de mantenimiento, se debe intentar mantener las concentraciones en sangre entre 5 y 15 ng/ml en los pacientes con trasplante hepático, renal y cardíaco. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al tacrolimus o a otros macrólidos o a algunos de los excipientes. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o de liberación prolongada, lo que ha conducido a eventos adversos serios. La experiencia es limitada en pacientes de raza no caucásica y en pacientes con elevado riesgo inmunológico. Para la formulación de PROGRAF® XL no se cuenta hasta el momento con datos para el tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos, la profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos de corazón adultos y receptores de aloinjertos pediátricos. Durante el período post-trasplante inicial, deberán controlarse en forma regular: tensión arterial, ECG, estado neurológico y visual, glucemia en ayunas, niveles de electrolitos (particularmente de potasio), pruebas de funciones hepática y renal, parámetros hematológicos, valores de coagulación y determinación de proteínas plasmáticas. Si se observaran variaciones clínicamente significativas, deberá considerarse el ajuste del régimen inmunosupresor. Se deben controlar los niveles de tacrolimus en sangre cuando se combine con sustancias con potencial para interactuar, particularmente inhibidores o inductores de CYP3A4. Evitar preparados que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) u otras preparaciones a base de plantas debido a que pueden disminuir las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y su efecto clínico. Monitorear adicionalmente las concentraciones de tacrolimus durante los episodios de diarrea. Se han registrado casos de hipertrofia ventricular o septal notificados como miocardiopatías, en su mayoría reversibles y vinculados con concentraciones valle de tacrolimus mayores a los niveles máximos recomendados; otros factores que aumentan el riesgo de estas condiciones son patología cardíaca preexistente, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema, por lo que estos pacientes deben ser controlados con ecocardiografía o ECG antes y después del tratamiento y, de observarse alteraciones, evaluar la reducción de la dosis de PROGRAF® XL o el cambio de tratamiento inmunosupresor. Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT, requiriéndose precaución en pacientes con prolongación congénita del mismo, diagnosticada o sospechada. Se han registrado casos de desarrollo de trastornos linfoproliferativos relacionados con el virus Epstein-Barr (VEB), principalmente con la administración concomitante de combinación de inmunosupresores, tales como anticuerpos antifolínico; los pacientes con serología negativa para antígeno de cápsula viral (VCA) presentan mayor riesgo de desarrollar alteraciones linfoproliferativas, por lo que se deberá determinar la serología VEB antes de iniciar el tratamiento con PROGRAF® XL y monitorear cuidadosamente con VEB-PCR durante el tratamiento. El riesgo de cáncer secundario se desconoce. Como ocurre con otros agentes inmunosupresores, debido al riesgo potencial de alteraciones malignas de la piel, debe minimizarse la exposición al sol y a los rayos UV. El riesgo de sufrir infecciones oportunistas es mayor en los pacientes en tratamiento con PROGRAF® XL; entre ellas se encuentran la nefropatía asociada a virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) vinculada a virus JC. Se ha notificado que pacientes tratados con tacrolimus han desarrollado el síndrome de encefalopatía posterior reversible. La experiencia es limitada en pacientes de raza no caucásica y en pacientes con elevado riesgo inmunológico. En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis. PROGRAF® XL contiene lactosa por lo que los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa deben tener especial precaución. La tinta de impresión usada para marcar las cápsulas de PROGRAF® XL contiene lecitina de soja, por lo que debe valorarse el riesgo/beneficio en pacientes con hipersensibilidad al maní o a la soja. Tacrolimus puede producir trastornos visuales y neurológicos, que pueden potenciarse con la ingesta de alcohol, afectando la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Tacrolimus no es compatible con el PVC, que no debe estar presente en tubos, jeringas y equipos empleados para preparar una suspensión del contenido de la cápsula. Embarazo y lactancia: El tratamiento en mujeres embarazadas puede ser considerado cuando no exista ninguna alternativa más segura y cuando los beneficios justifiquen el riesgo potencial para el feto. En caso de exposición intrauterina, monitorear los acontecimientos adversos potenciales de tacrolimus en el recién nacido (especialmente los efectos renales). Las pacientes no deben amamantar a sus hijos mientras estén bajo tratamiento con PROGRAF® XL. **Interacciones medicamentosas:** El tacrolimus se metaboliza a través de la CYP3A4 hepática y probablemente de la pared intestinal. El uso concomitante de medicamentos o preparados a base de plantas conocidos por inhibir o inducir la CYP3A4 puede afectar el metabolismo de tacrolimus. **Inhibidores del metabolismo:** Las siguientes sustancias aumentan los niveles sanguíneos de tacrolimus: antifúngicos (como ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol), eritromicina o inhibidores de la proteasa del VIH; estos casos pueden requerir menores dosis de tacrolimus. Otras: clotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipina, nifedipina, diltiazem, verapamilo, danazol, etinilestradiol, omeprazol y nefazodona. **Inhibidores potenciales son bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaina, mepifenoína, miconazol, midazolam, nilvadipina, noretindrona, quinidina, tamoxifeno, triacetil oleandromicina, lansoprolol y ciclosporina.** Las concentraciones de tacrolimus pueden aumentar con el jugo de pomelo. **Inductores del metabolismo:** Las siguientes sustancias disminuyen los niveles sanguíneos de tacrolimus: rifamicina, fenitoína, hierba de San Juan; éstas pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes. Otras: fenobarbital, corticosteroides en dosis de mantenimiento, carbamecapina, metamizol, isoniazida. Dosis elevadas de prednisona o metilprednisolona pueden aumentar o disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus. Efecto de tacrolimus sobre el metabolismo de otros medicamentos: Tacrolimus es un inhibidor de CYP3A4, afectando el metabolismo de los medicamentos dependiente de esta vía. La vida media de ciclosporina se alarga al administrarse concomitantemente con tacrolimus, pudiendo producirse efectos nefrotóxicos aditivos/sinérgicos; debe evitarse esta asociación y se requiere precaución al administrar tacrolimus a pacientes tratados previamente con ciclosporina. Tacrolimus eleva el nivel sanguíneo de fenitoína y puede reducir el aclaramiento de anticonceptivos basados en esteroides y, potencialmente, de pentobarbital y antipirina. Otras interacciones potenciales que pueden aumentar la exposición sistémica de tacrolimus: Agentes procinéticos (metoclopramida, cisaprida), cimetidina, hidróxido de magnesio-aluminio. Otras interacciones que han producido efectos clínicos perjudiciales: La administración de tacrolimus con agentes que ejercen efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede aumentar el nivel de toxicidad (por ejemplo, antibióticos aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, cotrimoxazol, AINEs, ganciclovir o aciclovir). También puede aumentar la nefrotoxicidad con el uso conjunto con anfotericina B o ibuprofeno. El tratamiento con tacrolimus puede asociarse con hipercalemia o elevar la hipercalemia previa; debe evitarse la toma elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio. La respuesta inmunológica a la vacunación puede verse afectada por los inmunosupresores; evitar el uso de vacunas a gérmenes vivos. Deben considerarse posibles interacciones con medicamentos con alta afinidad por las proteínas plasmáticas (como ser AINEs, anticoagulantes orales o anti-diabéticos orales). **REACCIONES ADVERSAS:** Frecuentes: alteraciones isquémicas de las arterias coronarias, taquicardia; anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, alteración de los hematíes; temblor, cefalea, convulsiones, alteraciones de la conciencia, parestesias, disestesias, neuropatías periféricas, mareo, dificultad para la escritura; alteraciones oculares, visión borrosa, fotofobia; tinnitus; disnea, alteración del parénquima pulmonar, derrame pleural, tos, faringitis, resfriado, congestión, inflamación nasal; diarrea, náuseas, trastornos inflamatorios gastrointestinales, perforación y úlceras gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, estomatitis y úlceras, ascitis, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, hinchazón y distensión; insuficiencia renal, fallo renal, insuficiencia renal aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica, alteraciones urinarias, síntomas vesicales y uretrales; prurito, rash, alopecia, acné, aumento de la sudoración; artralgias, calambres musculares, dolores en las extremidades, dolor de espalda; hiperglucemia, diabetes mellitus, hipercalemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, disminución del apetito, anorexia, acidosis metabólica, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, otras anomalías electrolíticas; disfunción primaria del injerto; hipertensión, hemorragias, episodios tromboembólicos e isquémicos, alteraciones vasculares periféricas, hipertensión; astenia, fiebre, dolor y malestar; alteración de la percepción de la temperatura corporal, edema, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de peso; alteraciones de la función y enzimas hepáticas, colestasis e ictericia, daño hepatocelular y hepatitis, colangitis; insomnio, síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, ánimo deprimido, alteraciones del humor, pesadillas, alucinaciones, alteraciones mentales. Ocasionales: arritmias ventriculares y paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones, frecuencia cardíaca y pulso anormales, electrocardiograma anormal; coagulopatías, trastornos de la coagulación y hemorragia, pancitopenia, neutropenia; coma, hemorragia del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, parálisis y paresia, encefalopatía, alteraciones del habla y del lenguaje, amnesia; cataratas; hipoacusia; insuficiencia respiratoria, alteraciones del tracto respiratorio, asma; íleo paralítico, peritonitis, pancreatitis aguda y crónica, aumento de amilasa sanguínea, enfermedad por reflujo gastroesofágico, alteración del vaciado gástrico; anuria, sindrome urémico hemolítico; dermatitis, fotosensibilidad; alteraciones de las articulaciones; deshidratación, hipoproteínaemia, hipofosfatemia, hipoglucemia; infarto, trombosis venosa profunda, shock; fallo multiorgánico, enfermedad semejante a la gripe, intolerancia a la temperatura, sensación de presión en el pecho, nerviosismo, aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea, disminución de peso; dismenorrea, hemorragia uterina; alteraciones psicológicas. Otros: Como ocurre con otros potentes agentes inmunosupresores, los pacientes tratados con tacrolimus presentan un elevado riesgo de infecciones, pudiendo agravarse la evolución de infecciones preexistentes. Se han notificado casos de nefropatía asociada al virus BK, así como casos de LMP vinculada al virus BK. Los pacientes tratados con inmunosupresores tienen mayor riesgo de sufrir neoplasias, tanto benignas como malignas. Se han observado reacciones alérgicas y anafilactoides en pacientes tratados con tacrolimus. Se han notificado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata y de liberación prolongada, con casos de rechazo de trasplantes asociados a este hecho. **PRESENTACIONES:** Envases conteniendo 50 cápsulas de acción prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Dic-2007/Jul-2013.

PROGRAF[®] XL

tacrolimus de acción prolongada

TOME EL CONTROL.
PARA TODA LA VIDA.

AHORA DISPONIBLE
NUEVA PRESENTACIÓN:
PROGRAF XL 3 MG

EL TRATAMIENTO MODERNO

CON VISIÓN DE FUTURO

SIN CHANCE DE
SUSTITUCIÓN⁽⁴⁾

- PROGRAF[®] XL ha sido diseñado para brindar una exposición constante y controlada a tacrolimus.⁽¹⁾
- La conversión a PROGRAF[®] XL mejora potencialmente los resultados a largo plazo en los receptores de riñón o de hígado.⁽²⁻³⁾



* Aprobado para la prevención del rechazo de órganos en trasplante renal.

PRESENTACIONES:

PROGRAF[®]:

Cápsulas

PROGRAF[®] 0.5: envase con 50 cápsulas.

PROGRAF[®] 1: envase con 100 cápsulas.

PROGRAF[®] 5: envase con 50 cápsulas.

Injectable.

PROGRAF[®] 5 mg: Envase con 1 ampolla de 1 ml conteniendo 5 mg.

PROGRAF[®] XL:

PROGRAF[®] XL 0,5-1-5 y 3 mg: envases conteniendo 50 cápsulas de acción prolongada.



* Prograf[®] XL (tacrolimus de acción prolongada) se vende con el nombre comercial de Advagraf[®] en Europa y Astagraf[®] en EE.UU.

1- European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR). Advagraf[®] - Scientific Discussion. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000712/WC500022237.pdf.
Accedido el 9 de enero de 2013. 2- van Hooff JP et al. Four-year experience with Tacrolimus once-daily prolonged release in patients from phase II conversion and de novo kidney, liver, and heart studies. Clin Transplant 2011; 25(1):E1-E12. 3- Kolonko A et al. Improved kidney graft function after conversion from twice daily tacrolimus to a once daily prolonged-release formulation. Transplant Proc. 2011; 43:2950-2953. 4- Información de mercado. Junio de 2013.

Distribuido en Argentina por Gador S.A. www.gador.com.ar.

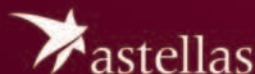
Distribuido en Chile por Gador Ltda. Antonio Bailef 444 Piso 8 - Comuna de Providencia. CP: 7500000 - Santiago de Chile.

Distribuido en Uruguay por Laboratorio Gador S.A. La Paz 2257 (11800) Montevideo +5982 401 1851.

www.vivireltrasplante.com.ar

Tel.0810 444 7764

www.gador.com.ar/transplant_line



GADOR EN TRASPLANTES

Gador 
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>