

# PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO POSTRASPLANTE

## (JUNIO 2021)

➤ **MENORES DE 4 AÑOS:**

**METIL-PREDNISOLONA (Urbasón® o Solumoderín®):**

20 mg/kg en la reperusión.

10 mg/kg el día 1

5 mg/kg el día 2

4 mg/kg el día 3

3 mg/kg el día 4

2 mg/kg desde el día 5 al 30.

1 mg/Kg 2º mes.

0,5 mg/kg 3er mes

0,25 mg/kg 4º al 12º mes.

0,25 mg/kg días alternos desde el año.

Valorar retirada 6 meses después en casos seleccionados.

**TACROLIMUS (Prograf®):** mantener niveles de:

< 1 mes: **15-20 ng/ml**

1-3 meses: 10-15 ng/ml

3-12 meses: 8-10 ng/ml

> 12 meses: 5 ng/ml.

**BASILIXIMAB:** días **0 y 4.**

10 mg < 30 kg

20 mg > 30 kg

▪ **SI PRUEBA CRUZADA POSITIVA:**

- Plasmaféresis: una sesión días alternos o cada 2 días (según niveles de anticuerpos)
- Repetir  $\gamma$ -globulina (0,5 gr/lg) alternando con plasmaféresis, hasta 2 g/kg en total.
- Rituximab (antiCD20): 375 mg/m<sup>2</sup> semanal. Número de dosis según respuesta de linfocitos B.
- Valorar Bortezomib: 1,3 mg/m<sup>2</sup>/72 horas

➤ **MAYORES DE 4 AÑOS:**

- **ALTO RIESGO (T. INTESTINAL AISLADO, RETRASPLANTE, ANTICUERPOS ANTI-HLA +)**

• **PREMEDICACIÓN:** Al revascularizar premedicar con:

- METILPREDNISOLONA (Urbasón®): 10 mg/kg
- DEXCLORFENIRAMINA (Polaramine): 0,05 mg/kg iv

• **ALEMTUZUMAB (CAMPATH):** 0,5 mg/kg (máx 30 mg), intratx y el **4º día**.

• **TACROLIMUS:** 0,05-0,10 mg/kg/dosis cada 12 hs (9 y 21 h) por SNG para niveles de:

- 10-15 ng/ml x 60-90 días
- 5-10 ng/ml a partir de 3 meses.

• **RIESGO ESTANDARD**

**METIL-PREDNISOLONA (Urbasón® o Solumoderín®):**

20 mg/kg en la reperfusión.

10 mg/kg el día 1

5 mg/kg el día 2

4 mg/kg el día 3

3 mg/kg el día 4

2 mg/kg desde el día 5 al 30.

1 mg/Kg 2º mes.

0,5 mg/kg 3er mes

0,25 mg/kg 4º al 12º mes.

0,25 mg/kg días alternos desde el año.

Valorar retirada 6 meses después en casos seleccionados.

**TACROLIMUS (Prograf®):** mantener niveles de:

< 1 mes: **15-20 ng/ml**

1-3 meses: 10-15 ng/ml

3-12 meses: 8-10 ng/ml

> 12 meses: 5 ng/ml.

**BASILIXIMAB:** días **0 y 4.**

10 mg < 30 kg

20 mg > 30 kg

## **INMUNOSUPRESIÓN EVOLUTIVA**

Valorar SIROLIMUS en terapia mixta o monoterapia, en general, >6 meses después de Tx.

Si:

- Insuficiencia renal.
- EICH.
- AHAI
- SLPPT
- Infección CMV
- Alergias múltiples.

Comenzar con:

- 1º día: 5 mg/m<sup>2</sup>, máximo 6 mg/día.
- 2º día: 2 mg/m<sup>2</sup>
- Ajustar a niveles de 7 ng/ml aprox. Mixta: suma entre 7-10 ng/ml (sirolimus >5 ng/ml).

## TRATAMIENTO DEL RECHAZO CELULAR AGUDO

- **Incremento de la dosis de tacrolimus** (mediante administración oral ó intravenosa, si fuera necesaria) para conseguir niveles deseados en sangre (alrededor de **15-20 ngr/ml**).
- **Bolos de esteroides: Tres días** de bolos de esteroides a dosis de **20 mgr/kg/día** en 3 dosis con reciclaje posterior durante 5 días (10, 7, 5, 2, 1 mgr/kg/día) hasta alcanzar la dosis previa al episodio de rechazo. Diluir en glucosado 5% (máximo 4 mg/ml) y pasar en 20-30 min.
- Instaurar tratamiento de CMV

### RECHAZO AGUDO CORTICORESISTENTE

- **GAMMAGLOBULINA ANTITIMOCÍTICA DE CONEJO**
  - NOMBRE COMERCIAL: TIMOGLOBULINA® (GEMZYME)
  - PRESENTACIONES: viales de 25 mg/5 ml.
  - DOSIS: **1,5-2 mg/kg/día** x 7-14 días. Ajustar si leucopenia o trombopenia.
  - NORMAS DE ADMINISTRACIÓN: diluir a 0,5 mg/ml en SSF o SG 5%. Pasar por vía central o de gran calibre con filtro de 0,2 µ. En 6 horas la primera dosis y 4 las siguientes.
- **INFLIXIMAB (ANTI-TNF):**
  - NOMBRE COMERCIAL: REMICADE® (SCHERING PL)
  - PRESENTACIÓN: vial de 100 mg/20 ml
  - DOSIS: **5 mg/kg** una dosis a la semana x 3-4 semanas.
  - NORMAS DE ADMINISTRACIÓN:
    - Diluir cada vial de 100 mg en 10 ml de agua estéril para inyección. NO AGITAR. Mezclar suavemente dando vueltas.
    - Una vez diluido dejar reposar el vial 5 minutos
    - Reconstituir la dosis total completando con SSF hasta 250 ml en envase de cristal.
    - Purgar el sistema con el filtro con SSF.

- Pasar en 2 horas y media a través de un filtro de 1.2 micras o menor.
- Purgar de nuevo con SSF.
- Monitorizar tensión arterial y FC cada 15 minutos.

- **ALEMTUZUMAB (CAMPATH)**

- \* Presentación: Ampollas 30 g.
- \* Dosis: 0,5 mg/kg (máximo 30 mg) c/3 días. 4 dosis
- \* Premedicar con Urbasón, Polaramine y Paracetamol.

- **MICOFENOLATO-MOFETILO**

- NOMBRE COMERCIAL: CELLCEPT® (ROCHE)

- FORMULACIÓN: Comp de 250 y 500 mg, susp 1 g/5 ml, vial iv 500 mg

- DOSIS: **30 mgr/Kg/día (o 600 mg/m<sup>2</sup>)** dividido en 2 dosis vía oral, SNG o IV.

- NORMAS DE ADMINISTRACIÓN (IV):

- Por su riesgo de producir edema pulmonar valorar realizar previamente Rx tórax para asociar diuréticos en caso de presencia de líquido intrapulmonar. La cifra de linfocitos debe ser superior a 3000 /mm<sup>3</sup>.
- Valorar, asimismo, prueba intradérmica: administración intradérmica en brazo de 0,1 cc diluido al 1 por mil (0,1 cc de ampolla diluida en 100 cc de salino fisiológico). Observar en plazo de 1 hora con controles cada 15 minutos de TA, FA, temperatura, etc.
- Reconstruir cada vial con 14 ml de SG 5% y agitar suavemente. Diluir la cantidad deseada en SG 5% para que la concentración final de la solución a administrar sea 6 mg/ml.

- CONTROL DE EFICACIA: se considera que la tasa de linfocitos CD3 debe ser entre 0-5% (enviar muestras de sangre al S. Inmunología tras la 2ª y 7ª dosis).

## **VIGILANCIA DE RECHAZO HUMORAL**

- Determinación de anticuerpos anti-HLA, cross-match y tipaje del donante el día del trasplante.
- Determinación de Ac anti-HLA a los 7 y 15 días postTx y después seriadas cada dos semanas durante el

ingreso (valorar modificar frecuencia según riesgo)

- Determinaciones cada 3-6 meses tras el alta, si no sensibilizado (individualizar en sensibilizados)

## **TRATAMIENTO DEL RECHAZO HUMORAL**

- Plasmaféresis: días alternos o cada 2 días (según niveles de anticuerpos). 5 sesiones.
- $\gamma$ -globulina (0,5 gr/Ig), hasta 2 g/kg en total.
- Rituximab (antiCD20): 375 mg/m<sup>2</sup>/semanal, 4 dosis.
- Valorar Eculizumab.

## **SEGUIMIENTO INMUNOLÓGICO**

Realizar TBNK completo:

- PreTx
- 7 días
- 15 días
- 1 mes
- 2 meses
- 3 meses
- 6 meses
- 9 meses
- 12 meses
- 24 meses

## **CONTROL QUIMERISMO**

- 7 días
- 15 días
- 1 mes
- 30 días

- 2 meses
- 3 meses
- 6 meses
- 12 meses
- 24 meses

## TRATAMIENTO ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR AGUDA

### 1ª Línea:

- Optimizar niveles inmunosupresión.
- Esteroides: Dos pautas posibles. Prednisona / Metilprednisolona
- 10 - 5 – 4 – 3 – 2 mg/kg/día. No parece ser superior a:
- 2 mg/kg/día

### 2ª Línea:

- Fotoaféresis.
- Ruxolitib: 2,5 mg/12 horas <25 kg  
5mg/12 horas >25 kg  
10 mg/12 horas en >12 años  
Durante 4-8 semanas.

### 3ª Línea:

- Timoglobulina.
- Alemtuzumab
- Infliximab
- Rituximab
- Tocilizumab.
- Etc.

## TRATAMIENTO DE LA ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

### 1ª Línea:

- Esteroides: 5 mg/kg/día. 3 días. Disminuir 1 mg/kg/día hasta dosis basal.
- Gammaglobulina: 0,5 – 1 g/kg/día. 5 dosis.
- Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup>, semanal, 4 dosis

### 2ª Línea:

- Plasmaféresis.
- Bortezomid: 1,3 mg/kg/72 horas.
- Conversión a Sirolimus.

### 3ª Línea:

- Alemtuzumab.
- Esplenectomía.

## PROFILAXIS DE INFECCION VIRAL

### MEDIDAS GENERALES

- Se recomienda que los hemoderivados utilizados durante la intervención y postoperatorio sean CMV negativos.
- Utilización de filtros para leucocitos durante la infusión de hemoderivados.

### PROFILAXIS ANTIVIRAL

Se establecen dos grupos de pacientes en relación con la situación pre-trasplante frente al citomegalovirus (CMV) de donante y receptor.



➤ **PACIENTES DE RIESGO ALTO (DONANTE CMV POSITIVO/RECEPTOR CMV NEGATIVO):**

- GANCICLOVIR IV:

NOMBRE COMERCIAL: CYMEVENE

PRESENTACIÓN: amp 500 mgrs. ADMINISTRACIÓN: Diluir en salino fisiológico ó glucosado (dilución máxima 10 mgr/ml). Administración en 1 hora con filtro de 0,22 micras.

INICIO: tras el trasplante en cuanto lo permitan la cifra de neutrófilos (>1000/mm<sup>3</sup>) y plaquetas (>50.000/mm<sup>3</sup>).

DOSIS: **10 mgr/kg/día** repartido en 2 dosis durante 2 semanas. La dosis será ajustada en función del aclaramiento de creatinina:

- Mayor de 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: dosis habitual (5 mgr/kg/12 h).
- Entre 25-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 2,5 mgr/kg/12 h.
- Entre 10-25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 2,5 mgr/kg/24 h.
- Menor de 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 1,25 mgr/kg/24 h.

POSTERIORMENTE: VALGANCICLOVIR (Valcyte®).

- DOSIS: 14 mg/kg, 2 dosis. 3 meses. 14 mg/kg/día. 3 meses.
- Suspensión 1 cc = 50 mg. Comprimidos de 400 mg.

➤ **RESTO DE PACIENTES**

- GANCICLOVIR IV durante las dos semanas postrasplante a 10 mgr/kg/día repartido en dos dosis.
- Posteriormente Valganciclovir (Valcyte®): 14 mg/kg/día. 3 meses.

**VIGILANCIA DE INFECCIÓN VIRÁL**

• **VIGILANCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR (VEB)**

- SEROLOGÍA PRETRASPLANTE Y PCR CUANTITATIVA EN SANGRE DE VEB cada 14 días postrasplante durante el período de ingreso hospitalario o siempre que lo demande la situación clínica del paciente. Posteriormente mensual hasta el 12º mes y cada 2-3 meses entre los 12 y 24 meses postrasplante. Muestras: suero y sangre total. (5 cc de sangre en tubo con heparina y 3 cc de suero).
- INMUNOHISTOQUÍMICA Y PCR para VEB en muestras obtenidas en biopsias de injerto.

- **VIGILANCIA DE INFECCIÓN POR CMV**

- SEROLOGÍA PRETRASPLANTE Y PCR CUANTITATIVA O ANTIGENEMIA EN SANGRE DE CMV cada 14 días postrasplante durante el período de ingreso hospitalario. Tras el alta: PCR cada 3 meses.
- NMUNOHISTOQUÍMICA Y PCR para CMV en muestras de biopsia del injerto.

### **TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR CMV**

- Ganciclovir: 5 mg/kg/12 horas. 14 días. Seguido de:
- Valganciclovir: 14 mg/kg/12 horas.
- Monitorizar carga viral semanalmente.
- Mantener Valganciclovir durante 3 meses tras carga viral indetectable.
- Si refractario:
  - Estudio de resistencias
  - Foscarnet: 60 mg/kg/8 horas. 2-3 semanas. Ajustar a función renal.  
Hiperhidratar.
  - Linfocitos T citotóxicos anti-CMV específicos.
  - Cidofovir, Maribavir.
- Mantenimiento: Valganciclovir, Valaciclovir, Letermovir.
- Valorar conversión a Sirolimus.

### **PROTOCOLOS DE INFUSIÓN**

#### **TACROLIMUS**

-NOMBRE COMERCIAL: PROGRAF® (ASTELLAS)

-PRESENTACIONES:

Ampollas para administración intravenosa (1 ampolla = 1 ml= 5mg).

Comprimidos de 0.5, 1 y 5 mgrs.

- NORMAS DE ADMINISTRACIÓN:

- Administración oral ó por SNG a dosis inicial de 0,1-0,2 mgr/kg/día repartido en 2 dosis (9 y 21 horas).
  - Administración por SNG (no de PVC): Se administrará la dosis diluida en agua (10 cc) lavándose la sonda posteriormente con una cantidad similar de agua. Se mantendrá pinzada la SNG una hora tras la administración.
  - Administración oral: Debe ser administrada 1 hora antes ó 2 horas después de la ingesta de comida.
  - Si a las 48 horas de inicio de la vía oral ó SNG para la administración de tacrolimus no se han conseguido los niveles en sangre deseados puede ser necesaria reiniciar la utilización concomitante de la vía intravenosa hasta lograr dichos niveles.
  - Administración intravenosa: si no se consiguen niveles adecuados en 48 horas. Perfusión continua a **dosis de 0,01-0,05 mgr/kg/día** con posterior modificación según niveles en sangre. Es conveniente "marcar" desde el comienzo el catéter por el que se va a administrar para evitar contaminación de las muestras para determinación de niveles en días posteriores.
  - Diluyentes: suero salino fisiológico ó glucosado al 5%.
  - Concentración entre el rango 0,004 a 0,1 mgr/ml.
  - Volumen de infusión total en 24 horas: Entre 20 y 250 ml.
  - Materiales: jeringuillas o botellas de cristal o polietileno (nunca de PVC). Estabilidad de la perfusión en estas condiciones: 24 horas tras la preparación.
- Periodicidad de las muestras: Diariamente durante los primeros 15 días postrasplante. Posteriormente según estabilidad clínica y analítica.

### **BASILIXIMAB (antirreceptor IL-2)**

- NOMBRE COMERCIAL: SIMULECT® (NOVARTIS)
- PRESENTACIÓN: vial+amp de 20 mg
- NORMAS DE ADMINISTRACIÓN IV: tras reconstituir el vial de 20 mgrs. en 5 cc de agua estéril diluir la solución en 50 cc de salino fisiológico ó glucosado al 5% y administrar vía intravenosa (central ó periférica) en 30 minutos. Una vez reconstituida la solución podría ser almacenada hasta 24 horas entre 2 y 8 grados.

### **ALEMTUZUMAB (anti CD52)**

- NOMBRE COMERCIAL: CAMPATH® (BAYER)
- PRESENTACIONES: viales de 30 mg/3 ml y 30 mg/1 ml

- NORMAS DE ADMINISTRACIÓN IV:

- NO AGITAR EL VIAL.
- Diluir la dosis deseada en 100 ml de SSF o glucosado al 5%. Usar en las siguientes 8 horas tras dilución.  
Invertir para mezclar. No agitar
- Proteger de la luz.
- Administrar en unas 2 horas
- PREMEDICACION:
  - Urbasón 1 mg/ Kg i.v. (opcional)
  - Paracetamol 15 mg/ Kg i.v.
  - Polaramine 0.05 mg/Kg i.v.
- Dosis máxima : 30 mg/dosis i.v.

**TIMOGLOBULINA (inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos)**

- NOMBRE COMERCIAL: TIMOGLOBULINA 5mg/ml polvo sol para perfusión (laboratorio Gemzyme)

- PRESENTACIÓN COMERCIAL: viales de 25 mgrs (5 ml)

- ADMINISTRACIÓN: intravenosa por vía central.

- Dosificación: 2 únicas dosis de **2-3 mgrs/ kg/ dosis** (dosis total de 5 mgrs/kg) administradas la primera de ellas en las horas pretrasplante y segunda en el primer día postrasplante. Se recomienda reducir dosis a la mitad en caso de leucopenia (2000-3000 cels/mm<sup>3</sup>) ó trombopenia (50.000-75.000 cels/mm<sup>3</sup>). Por debajo de estas cifras valorar suspensión del tratamiento.
- Forma de administración: Extraer 5 ml del vial de disolvente e introducirlo en vial del liofilizado, agitando hasta obtener solución homogénea (5 mgr/ml). Extraer posteriormente el equivalente a la dosis requerida y diluir en glucosado 5% ó salino 0,9% (dilución recomendada 50 ml/vial). Se recomienda infusión en 6 horas (4 h mínimo). Utilizar filtro de 0,22 µ. Una vez reconstituido utilizar en 4-6 horas como máximo.
- Premedicación:
  - Metil-prednisolona: 5 mgr/kg iv

- Nolotil: 0,1 cc/kg iv
  - Polaramine: 0,05 mg/kg iv
- Monitorización de constantes cada media hora durante infusión.

**SIROLIMUS:** como alternativa o combinado con tacrolimus.

- NOMBRE COMERCIAL: RAPAMUNE® (WYETH).

- PRESENTACIÓN: Solución oral 1 ml = 1 mgr y comprimidos de 1 y 2 mg

- NORMAS DE ADMINISTRACIÓN: oral ó SNG. Puede diluirse en agua ó zumo de naranja. Se recomienda tomarlo antes de las comidas, aunque puede tomarse acompañado ó no de alimento.

- DOSIS: **2 mgr/m<sup>2</sup>/día** en una toma.

- Modificaciones de la dosis: La dosis de Sirolimus será modificada en base a la evidencia clínica de toxicidad y eficacia, y para mantener **niveles en sangre: 5-10 ngr/ml**
- Niveles: Son niveles valle extraídos antes de la dosis de la mañana. Se recomienda no extraerlos con una frecuencia mayor de 2 veces por semana salvo situaciones que puedan afectar su metabolismo como insuficiencia hepática ó asociación fármacos inhibidores (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, metoclopramida, cimetidina etc) ó activadores (rifampicina, carbamacepina, fenobarbital ó fenitoína ) del citocromo P450.
- Muestras 3-5 ml de sangre en tubo con EDTA. Si su procesamiento es en 24-48 h guardar en nevera a 2-8 grados. Si se va a tardar más en procesar la muestra congelar a -20°.

**RITUXIMAB:** (tratamiento del rechazo humoral y AHAII)

- NOMBRE COMERCIAL: MABTHERA®

- PRESENTACIÓN: 1 ampolla intravenosa = 10 ml = 100 mg.

- NORMAS DE ADMINISTRACIÓN: Diluir 200 mg en 200 ml de SSF o la parte proporcional que corresponda a su dosis (viales de 100 y 500 mg). Pasar a 20 ml /hora la 1ª hora y a 50 ml /hora las siguientes. Tiempo total: 4 horas y media

- DOSIS: 375 mg/m<sup>2</sup>/semana 4 dosis.

- PREMEDICACION:

- Urbasón 1 mg/ Kg i.v.
- Paracetamol 15 mg/ Kg i.v.
- Polaramine 0.05 mg/Kg i.v.

**INFLIXIMAB:** tratamiento del rechazo celular

NOMBRE COMERCIAL: REMICADE®

- PRESENTACIÓN: 1 ampolla intravenosa = 100 mg polvo.

- NORMAS DE ADMINISTRACIÓN: Diluir cada vial de 100 mg en 10 ml de agua estéril para inyección. **NO AGITAR.** Mezclar suavemente dando vueltas. Una vez diluido dejar reposar el vial 5 minutos. Reconstituir la dosis total completando con SSF hasta 250 ml en envase de cristal. Purgar el sistema con el filtro con SSF. Pasar en 2 horas y media a través de un filtro de 1.2 micras o menor. Purgar de nuevo con SSF. Monitorizar tensión arterial y FC cada 15 minutos.

- DOSIS: 5 mg/kg dosis semanal.

**PROSTAGLANDINA E1:** si se necesita perfusión iv de tacrolimus.

- NOMBRE COMERCIAL: ALPROSTADIL® (PHARMAC SPAIN).

- PRESENTACIÓN: 1 ampolla intravenosa = 1 ml = 500 microgramos.

- NORMAS DE ADMINISTRACIÓN: Diluir 1 ampolla (500 microgramos) en 25 -100 cc de suero salino fisiológico ó suero glucosado. La solución es estable 24 horas una vez preparada.

- DOSIS: inicio **0,03 microgramos/kg/minuto** con gradual incremento hasta **0,09 microgramos/Kg/minuto** en las primeras 8 -12 horas hasta retirada de perfusión intravenosa de tacrolimus.

**INFUSIÓN DE TOCILIZUMAB (ROACTEMRA®)**

- Presentación: Solución 20 mg/ml. Viales de 4 ml (80 mg), 10 ml (200 mg) y 20 ml (400 mg).
- Dosis: >30 kg: 8 mg/kg; ≤30 kg: 12 mg/kg. Cada 2 semanas IV.
- Administrar diluido en SSF. 100 ml en >30 kg; 50 ml en ≤30 kg.

- Retirar de la bolsa de SSF un volumen igual al volumen de Tocilizumab necesario para la dosis del paciente. Reemplazarlo con el volumen correspondiente de la solución de Tocilizumab. El volumen final debe ser de 50 o 100 ml, dependiendo del peso del paciente. Mezclar la solución invirtiendo la bolsa.
- Ritmo: 10 ml/hora los primeros 15 minutos. Resto a 65 ml/hora hasta finalizar. Lavar con 10 ml de SSF al finalizar.
- Vigilar fiebre, reacción cutánea, exantema, etc.
- Tener preparados 60 mg de Urbason, por si se precisa.
- Constantes al inicio, 30 minutos y cada hora hasta finalizar.

## **INFUSIÓN DE GAMMAGLOBULINA**

- Presentación: 50 mg/ml
- 0,5 – 1 ml/kg/hora. Durante 30 minutos.
- Posteriormente 5 ml/kg/hora hasta finalizar.