



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
ESCUELA DE POSGRADO

Carrera de Especialización en Farmacia Hospitalaria

**USO “OFF LABEL” DE BORTEZOMIB COMO
TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO
HUMORAL: REPORTE DE UN CASO**

*Trabajo integrador final para acceder al
Título de Especialista en Farmacia Hospitalaria*

Farmacéutica Roxana Rivero

CÓRDOBA
REPÚBLICA ARGENTINA

-2015-

TRIBUNAL EVALUADOR

Coordinadora:

Dra. María Eugenia Olivera

Integrantes:

Dra. Norma R. Sperandeo

Dra. Daniela Fontana

AGRADECIMIENTOS

Agradezco especialmente a la Dra. María Eugenia Olivera, Directora de la Especialidad, coordinadora de mi Trabajo Final Integrador, por no dejarme bajar los brazos y por su apoyo incondicional en todo momento, siempre con la mejor predisposición.

Agradezco a mis hijos, Valentina, Martina y Ciro. Son el motor que me impulsa a seguir adelante. Dos de ellos se gestaron durante el cursado de ésta especialidad, por eso el desafío es más grande. Le digo muchas gracias a Marcos, por estar siempre a mi lado, alentarme a seguir adelante, y darme seguridad en cada uno de mis proyectos, aunque ello implique dedicar más horas al estudio e investigación, a fin de lograr los objetivos.

A mis padres, que me guían desde su estrellita y que son el ejemplo a seguir cada día; a Inés y mis hermanos por el cuidado de mis hijos.

Gracias Dra. Daniela Fontana por tus palabras alentadoras y por cederme tiempo a fin de que el esfuerzo sí tenga sus frutos. Gracias Dra. Norma Sperandeo por su valioso aporte científico.

Al Dr. Rafael Maldonado y su equipo de trabajo, por recibirme tan gentilmente aquél día en que solicité autorización para tomar datos clínicos y poder realizar éste trabajo de investigación. Gracias por abrirme las puertas cada vez que necesitaba información o asesoramiento.

Gracias a mis compañeras de Especialidad por sus experiencias y vivencias en el campo de la Farmacia Hospitalaria, mi pasión. Gracias por los bellos momentos compartidos durante cada una de las clases presenciadas.

Por último quiero agradecer a mi Virgencita compañera y protectora. Gracias por darme la fortaleza!

ROXANA.

INDICE

ABREVIATURAS Y SIGLAS	vi
RESUMEN	viii
SUMMARY	ix
PRÓLOGO	x
CAPÍTULO 1:	
INTRODUCCIÓN	1
1.1- TRASPLANTE DE ORGANOS, TEJIDOS Y CÉLULAS	1
1.1.1- Generalidades	1
1.1.2 Definiciones y tipos de trasplantes	2
1.1.3- Trasplante renal y Sobrevida del injerto	4
1.1.3.1- Tipos de rechazo.....	4
1.1.3.2- Rechazo mediado por anticuerpos (AMR por sus siglas en inglés):	6
1.1.3.3- Clasificación histopatológica de Banff	8
1.2. Tratamiento del paciente trasplantado	9
1.3.- Uso de medicamentos fuera de indicación o uso “off label”	10
1.3.1- Definición	10
1.3.2- Alcances y limitaciones	11
1.3.3- Marco regulatorio del uso “off label” de medicamentos	13
1.3.3.1- Posición de algunas agencias reguladoras de medicamentos	155
1.3.3.2- La situación en Argentina:	166
1.3.4- Uso “off label” de bortezomib	199
1.3.5- Rol del Farmacéutico en el uso “off label” de los medicamentos	20
1.4.- Objetivos	21
CAPÍTULO 2: MATERIALES Y MÉTODOS	22
2.1- Identificación y descripción de medicamentos inmunosupresores	22
2.2- Revisión bibliográfica del uso de bortezomib en AMR de trasplante renal	22
2.3- Descripción de caso clínico	24
2.3.1- Estudio del caso clínico	24
2.3.2- Fuentes de los datos y Período de estudio	24
2.3.3- Seguimiento farmacoterapéutico	24

CAPÍTULO 3:	
RESULTADOS.....	27
3.1.-Tratamientos.....	27
3.1.1.- Inmunosupresión	27
3.1.2.- Otros tratamientos.....	40
3.1.3.-Métodos de remoción o neutralización de aloanticuerpos.....	43
3.1.4.-Protocolos clínicos de inmunosupresión.....	44
3.1.4.1.-Fármacos inmunosupresores utilizados en inmunosupresión primaria.....	44
3.1.4.2.-Tratamiento del rechazo agudo.....	47
3.1.4.2.1.-Terapia para tratar el rechazo mediado por anticuerpos.....	48
3.2- Revisión bibliográfica sobre el uso de bortezomib en rechazo agudo del trasplante renal.....	449
3.3- Descripción del Caso clínico:.....	546
CAPÍTULO 4: DISCUSIÓN.....	59
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES.....	62
CAPÍTULO 6: BIBLIOGRAFÍA.....	64
7.1- Anexo 1: Función renal.....	69
<u>Función renal</u>	69
1.1- <u>Conceptos generales</u>	69
1.2- <u>Composición de la orina normal</u>	700
1.3- <u>Características físicas de la orina</u>	711
1.4- <u>Valoración de la función renal: Incluye lo siguiente</u>	711
1.5- <u>Enfermedad Renal</u>	722
7.2.- Anexo 2: Planilla con los datos del paciente previo al trasplante	744
5.1- <u>Datos previos al trasplante renal:</u>	744
7.3.- Anexo 3: Planilla de seguimiento farmacoterapéutico	78

ABREVIATURAS Y SIGLAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AMR: Antibody-Mediated rejection (rechazo mediado por anticuerpos)

ACR: Acute cellular rejection (rechazo agudo celular)

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Bx: Biopsia

CMV: Citomegalovirus

DSA: Donor specific antibody (anticuerpo donante específico)

Dx: Diagnóstico

EMA: European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)

Fc: Fracción constante

FDA: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Drogas)

FVG: Farmacovigilancia

HLA: Human leukocyte antigen (Antígeno Leucocitario Humano)

HVGR: Host Vs, Graft Reaction (reacción del huésped contra el injerto)

IV: Intravenosa

IVIG: Inmunoglobulina G Intravenosa

mTOR: mammalian Target of Rapamycin

NTA: Necrosis tubular aguda

OFF LABEL: Fuera de indicación

RAH: Rechazo agudo humoral

TARC: Titular de autorización del registro de comercialización

TFG: Tasa de filtración glomerular

Tx: Trasplante

Tymo: Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos

RESUMEN

Cuando un paciente con trasplante (TX) renal presenta rechazo mediado por anticuerpos (AMR) en las primeras semanas de evolución, su respuesta a la terapia convencional anti-rechazo puede ser pobre y requerir el uso de medicamentos fuera de las indicaciones aprobadas (“*off label*”). En estos casos, el farmacéutico tiene una responsabilidad significativa para asegurar resultados óptimos en la farmacoterapia dado que no existe al respecto una posición clara por parte de las agencias regulatorias y la industria farmacéutica.

En este trabajo se presenta el seguimiento farmacoterapéutico de un paciente con TX renal de donante cadavérico pediátrico en bloque que presentó AMR. Dicho paciente fue refractario a la terapia convencional anti-rechazo y fue tratado en forma “*off label*” con bortezomib, un inhibidor selectivo del proteosoma 26S desarrollado para el tratamiento del mieloma múltiple.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los medicamentos utilizados en AMR y en terapias de rescate. Además, se llevó a cabo una revisión exhaustiva del uso de bortezomib en AMR de TX renal. El seguimiento abarcó 12 meses. Los eventos adversos observados fueron clasificados según medDRA.

El análisis de la información recolectada permitió el asesoramiento al equipo médico acerca de propiedades farmacológicas, información disponible sobre eficacia y detección de los eventos adversos. La terapia con bortezomib mejoró la función renal y, junto con la terapia tradicional, fue bien tolerada por el paciente. El mejoramiento de la función renal del paciente con el uso de bortezomib coincide con los resultados informados por otros investigadores.

La evidencia disponible sobre bortezomib es aún limitada, por lo que no es posible sacar conclusiones firmes sobre su seguridad y eficacia. Sin embargo, el uso de bortezomib fue un recurso de apoyo importante para el paciente que presentó AMR del trasplante renal, considerando la duración del efecto sobre la sobrevida del injerto.

Se propuso la implementación de un programa de Farmacovigilancia, que realice en forma sistemática un seguimiento integral del paciente en la etapa postTX y que permita el uso seguro y racional de los medicamentos.

Palabras clave: Bortezomib; Rechazo mediado por anticuerpos; Trasplante renal; Uso en indicaciones no aprobadas; seguimiento farmacoterapéutico.

SUMMARY

When a kidney transplant patient has antibody-mediated rejection (AMR) in the first weeks of evolution, response to conventional anti-rejection therapy may be poor and require the use of medications outside the approved indications (use "off label"). In these cases, the pharmacist has a significant responsibility to ensure optimum results since there is no clear position on the matter by the regulatory agencies and the pharmaceutical industry.

In this work, the pharmacotherapy follow-up of a patient that presented AMR after cadaveric pediatric kidney transplant in block is presented. This patient was refractory to conventional anti-rejection therapy and was "off label" treated with bortezomib, a selective inhibitor of the 26S proteasome developed for the treatment of multiple myeloma.

A literature search about the drugs used in AMR and in rescue therapies was performed. In addition, a comprehensive review of the use of bortezomib in AMR kidney transplant was conducted. The monitoring covered 12 months. The adverse events were classified according to MedDRA.

The analysis of the information collected allowed the advice to the medical team about the pharmacological properties and the information available on its effectiveness and detection of adverse events. Bortezomib improved renal function and, together with traditional therapy, was well tolerated by the patient. Improved renal function using bortezomib coincides with the results reported by other researchers.

The available evidence on bortezomib is still limited, so it is not possible to draw firm conclusions about its safety and effectiveness. However, the use of bortezomib was an important resource support for patient who had AMR after renal transplantation, considering the duration of the effect on graft survival.

The implementation of a pharmacovigilance program, which systematically performs a comprehensive patient monitoring in post-transplant stage and allow the safe and rational use of medicines, was proposed.

Keywords: Bortezomib; Antibody-mediated rejection; Renal transplantation; Use in unapproved indications; pharmaceutical care.

PRÓLOGO

En este trabajo integrador quise destacar el rol del Farmacéutico en el uso “*off label*” de medicamentos ya que, como único profesional sanitario específicamente capacitado, instruido y autorizado para gestionar la dispensación de medicamentos a los usuarios y realizar las tareas adecuadas para garantizar la seguridad y el uso eficaz de los medicamentos, debe asumir un rol central en asesorar al paciente y al resto del equipo de salud.

Motivó la presente investigación, el hecho de haberme desempeñado como Farmacéutica en la Unidad de Trasplante Renal de la Clínica Privada Vélez Sarsfield de la Ciudad de Córdoba. En ésta, muchos de los pacientes con enfermedad o daño renal, y especialmente los trasplantados, son tratados con medicamentos utilizados en el área de la oncología e inmunología, entre otras, para evitar el rechazo.

Mi estancia en esa Institución, me permitió observar que los pacientes son polimedicados con fármacos de complejidad, muchos aún en fase de estudio para las situaciones clínicas que se tratan en la Unidad de Trasplante Renal.

Por ello, representó una oportunidad muy valiosa para que, como farmacéutica, me implicara en la prevención y resolución de problemas relacionados con medicamentos, capacitándome para reconocerlos, conocer sus tratamientos específicos y las consecuencias en la salud del paciente.

Para la Unidad de Trasplante Renal de la Clínica Privada Vélez Sarsfield, también representó un desafío la llegada de un Profesional especialista en medicamentos, ya que se llevó a cabo un seguimiento cercano de la farmacoterapia de sus pacientes, lo que permitió establecer una relación de colaboración, que implicó la confianza mutua de los profesionales del equipo de salud y la seguridad en los asuntos relacionados con los medicamentos.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1- TRASPLANTE DE ORGANOS, TEJIDOS Y CÉLULAS

1.1.1- Generalidades

El trasplante de órganos, tejidos y células humanas es uno de los avances más importantes de la medicina moderna. Este avance es el resultado de una larga serie de investigaciones de las diversas especialidades médico-biológicas, las cuales han permitido el éxito de los trasplantes en la actualidad, así como el correcto manejo de los inmunosupresores que se emplean en la actualidad. ⁽¹⁾

En 1933 se efectuó el primer trasplante renal de humano a humano por el cirujano ucraniano Yu Yu Voronoy. El injerto nunca funcionó y el receptor falleció a los pocos días de la operación. Desde esa época varios intentos fracasaron y desalentaron el interés por este tipo de operaciones. ⁽¹⁾

En 1940, Peter Medawar estableció las bases inmunológicas del rechazo y tolerancia tisular trabajando con implantes de piel sobre grandes áreas de quemaduras cutáneas. Otros investigadores demostraron que los linfocitos eran capaces de atacar el órgano trasplantado aún en la ausencia de anticuerpos, y es, en 1952, cuando Jean Dausset describe el complejo de genes de histocompatibilidad en los humanos, lo que permitió primeramente avanzar en el tan soñado campo de los trasplantes, posteriormente adentrarse en la investigación genética de las poblaciones y luego, en el conocimiento para entender el mecanismo molecular individual en el reconocimiento de lo propio y lo extraño. ⁽¹⁾

El primer trasplante de órgano sólido con éxito absoluto fue realizado en 1954, en el Hospital Peter Bent Brigham de Boston, por Joseph Murray y colaboradores, al trasplantar un riñón entre gemelos univitelinos, documentando con esto que el sistema inmunitario era la clave para el trasplante óptimo de órganos y tejidos y, por consiguiente, el aumento en la sobrevida del injerto. ⁽¹⁾

1.1.2 Definiciones y tipos de trasplantes

Se denomina trasplante a la transferencia de órganos, tejidos o células vivas de un individuo (el donante) a otro (el receptor) con el objetivo de mantener la integridad funcional del tejido trasplantado en el receptor. ⁽²⁾

El trasplante se utiliza como tratamiento de aquellas enfermedades que anulan la función de un órgano o la reducen de tal manera que la insuficiencia resultante es incompatible con la vida, mientras el resto del organismo mantiene su función indemne. También es una opción cuando la calidad de vida es inaceptable.

Existen distintos tipos de trasplantes o injertos que obedecen a variados criterios de clasificación, según la condición del donante, los órganos y tejidos objeto de donación, entre otros.

Si se toma en cuenta la genética del donor y receptor, se distinguen los siguientes tipos de injertos:

Alo u homoinjerto: El donante y el receptor son genéticamente diferentes pero de la misma especie. Es frecuente en humanos.

Xeno o heteroinjerto o heterotrasplante: Cuando donante y receptor son de especies distintas (Por ejemplo: válvulas cardíacas de cerdo en humanos).

Autoinjerto: Es la transferencia de tejidos de un sitio a otro en el mismo individuo (Ej. injerto óseo para estabilizar fracturas).

Isoinjerto: Es la transferencia de tejidos entre gemelos idénticos entre los que no hay rechazo.

Otro criterio de clasificación es según el plano quirúrgico y la nutrición sanguínea del tejido. Así los trasplantes pueden ser:

Ortotópicos: Es aquel en donde ocurre la extracción del órgano del paciente y su sustitución por el del donante. El órgano ocupa su posición anatómica normal.

Heterotópicos: El órgano del paciente permanece como apoyo del órgano del donante y se injerta el nuevo en un lugar distinto del que ocupa el del paciente. No se elimina el órgano enfermo, se inactiva. Es muy frecuente en trasplantes renales. ⁽²⁾

Por otra parte, si se toma en cuenta el tipo de donante, los injertos pueden ser de:

Donante vivo: Es aquel individuo, que como su nombre lo indica, dona alguno de sus órganos en vida, puede ser relacionado o no, es decir puede tener relación familiar directa o no con el receptor.

Donante cadavérico: En este caso el donante es un individuo en el que se ha demostrado muerte encefálica, en el cual los órganos a trasplantar son mantenidos con vida hasta el trasplante, manteniendo la irrigación de los órganos a ser trasplantados. ⁽²⁾

Desde el punto de vista inmunológico, y en base a la práctica habitual en el terreno del trasplante de órganos y tejidos en seres humanos, estos se pueden dividir en dos grandes grupos, cada uno de los cuales presenta desafíos inmunológicos diferentes con el fin de que no se produzcan reacciones adversas en el receptor del trasplante:

- **Trasplantes de órganos sólidos vascularizados**
- **Trasplantes de médula ósea**

A su vez, entre los órganos, tejidos y células que se trasplantan, pueden citarse:

• Tejidos: córnea, hueso, válvula cardíaca, piel, pelo, uñas. Los tejidos, por su menor demanda metabólica, toleran períodos prolongados de isquemia y pueden ser ablacionados varias horas después de la detención circulatoria.

• Órganos: corazón, hígado, riñón, pulmón, páncreas, intestino. Tales órganos, dada la especialización de sus estructuras celulares y su elevada demanda metabólica toleran escasos tiempos de isquemia. Necesitan una conservación óptima de su función hasta la ablación y de la adecuada preservación en el período de isquemia fría hasta la reperusión en el receptor. Necesitan ser perfundidos con soluciones de preservación a bajas temperaturas durante su transporte.

- Células: de páncreas (islotos de Langerhans), células madre (de médula ósea; obtenidas de sangre periférica o de sangre de cordón umbilical).⁽²⁾

1.1.3- Trasplante renal y sobrevida del injerto

Dentro de los trasplantes de órganos sólidos, se destaca, el trasplante renal el cual es el tratamiento de elección para una parte de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal.^(3, 4) Constituye una alternativa frente a la diálisis y mejora la longevidad y calidad de vida de los pacientes tratados previamente con diálisis.⁽²⁾

El trasplante renal ha sido efectuado con éxito en un sinnúmero de pacientes con más de 40 causas de insuficiencia renal crónica. Éstas incluyen tanto las nefropatías congénitas como las adquiridas, malignidades e infecciones renales, enfermedades renales aisladas o enfermedades sistémicas con diverso grado de compromiso renal.⁽²⁾

Tras el trasplante renal, si el donante y el receptor no son idénticos genéticamente, el sistema inmunitario del receptor reconoce al órgano trasplantado como un elemento extraño, desencadenando una respuesta inmunitaria de rechazo contra el nuevo órgano denominada rechazo agudo.⁽³⁾

En clínica es habitual que el paciente trasplantado presente reacciones de rechazo que el profesional médico deberá ser capaz de identificar y clasificar, ya que el grado de rechazo determinará el curso terapéutico a seguir. En general, las reacciones de rechazo se clasifican de acuerdo a criterios internacionales histopatológicos y tiempo de presentación estandarizados, como se indica a continuación.

1.1.3.1- Tipos de rechazo

Dependiendo de la aparición en el tiempo, en la patogenia, en la clínica y en las alteraciones histológicas del riñón, se distinguen 4 tipos de rechazo:

1) Rechazo hiperagudo: Es el que se produce sólo horas o incluso minutos después del injerto. Es el rechazo fulminante, mediado por anticuerpos, cuando el receptor se halla previamente sensibilizado por embarazo, transfusión o trasplante previo o bien porque no se ha tomado el recaudo de controlar que exista compatibilidad entre grupos sanguíneos (compatibilidad ABO/Rh). Por ello, la evaluación pretrasplante debe constar de:

- a) Verificación de la compatibilidad ABO/Rh;
- b) Realización de pruebas cruzadas para anticuerpos tisulares (leucocitos donantes + suero receptor).
- c) Tipificación tisular de la compatibilidad HLA. ^(2, 5)

2) Rechazo acelerado: Éste se manifiesta durante los primeros días postrasplante.

3) Rechazo agudo: Es aquel que se produce en el primer mes postrasplante. No se conoce el mecanismo exacto por el que se produce; ⁽²⁾

pero, se incrementa la creatinina sérica en al menos el 20% por encima de la creatinina sérica de base con evidencia histológica de rechazo agudo definida por los criterios de Banff '97. ⁽⁶⁾

Su mecanismo principal es la reacción del huésped contra el injerto conocida como *Host Vs, Graft Reaction* (HVGR por sus siglas en inglés) y mediada por linfocitos (reacción celular). Se desencadena una respuesta celular inmunológica del huésped frente al aloinjerto, por la identificación del mismo como “extraño”, debido fundamentalmente a la existencia de los antígenos de histocompatibilidad (HLA en humanos).

Se conocen dos vías de reconocimiento de los HLA “extraños”, directa e indirecta. La vía directa de reconocimiento parece jugar un papel fundamental en el rechazo agudo celular, y la vía indirecta más bien en el rechazo crónico. Los linfocitos T CD4 o colaboradores (frente a la subpoblación CD8 o citotóxica) ocupan un lugar central en el arranque del rechazo agudo, puesto que sintetizan la mayor parte de las citoquinas involucradas, sustancias con actividad local necesarias para estimular la respuesta inmune. Entre las citoquinas que secreta la subpoblación TH1 se destaca la interleukina 2, un

potente factor de crecimiento autócrino que induce proliferación de las células T, expansión clonal de éstas y otras células, y producción de más citoquinas. De esta manera, los linfocitos T CD4 reclutan y favorecen la participación de más linfocitos CD4, linfocitos CD8, células B (que producen anticuerpos frente a los antígenos HLA extraños), macrófagos y células NK. Los linfocitos CD8 provocan apoptosis de las células del donante por medio de perforinas, granzima B y la interacción FAS-FAS ligando. Las células NK probablemente actúan de manera similar, y los linfocitos CD4 y los macrófagos participan en una respuesta de hipersensibilidad retardada. ^(3,6, 7, 8)

4) Rechazo crónico: Se produce meses o años después del trasplante y su etiología no se conoce con exactitud. Tiene muchas veces una progresión insidiosa pero inexorable pese a una inmunosupresión creciente, pues en esta modalidad el daño vascular es lo primero por extrema proliferación endotelial que progresivamente ocluye los vasos del injerto. ⁽²⁾

1.1.3.2- Rechazo mediado por anticuerpos (AMR por sus siglas en inglés):

El término AMR define todos los rechazos de implantes causados por anticuerpos dirigidos contra el antígeno leucocitario humano donante-específico (HLA), antígenos de grupo sanguíneo (ABO) o antígenos de células endoteliales. ⁽⁷⁾La incidencia del rechazo mediado por anticuerpos es variable; los rangos van desde 5,6% al 23% en poblaciones no seleccionadas, y desde 30% al 60% en pacientes pre-condicionados por trasplante ABO-incompatible o trasplantes con *cross-match* donante específico positivo. El AMR ocurre en más del 20-30% de todos los episodios de rechazo agudo de un trasplante renal y pueden coexistir con rechazo celular. ⁽⁷⁾El AMR agudo es de peor pronóstico que el rechazo celular y generalmente responde menos a la terapia convencional. Los pacientes con AMR presentan un comienzo repentino de disfunción del implante que frecuentemente aparece en unas pocas semanas luego del trasplante. ⁽⁷⁾El desarrollo de métodos sensibles para detectar anticuerpos y encontrar marcadores tales como C4d a través de muestras de

biopsia, enfatizaron el rol de los aloanticuerpos HLA y no HLA como efectores de injuria inmune aguda y crónica del injerto. ⁽⁹⁾

El creciente reconocimiento del AMR como la principal causa de la pérdida del injerto, es principalmente impulsado por el advenimiento de mejores técnicas para identificar los anticuerpos donante-específicos HLA. Además, los anticuerpos contra HMC clase I relacionados con la cadena de los antígenos A (MICA) y la angiotensina II tipo 1 (AT1) activadores del receptor de anticuerpos también pueden causar AMR. ⁽¹⁰⁾

El riesgo de daño del injerto por los anti-HLA viene determinado por su título (el riesgo es mayor cuanto mayor es su título), su isotipo (IgG es un indicador de riesgo, mientras que no está tan claro el efecto de IgM), su especificidad (los dirigidos frente al HLA-I presentan más riesgo que los dirigidos frente al HLA-II; además, los Ac anti-HLA específicos del donante son más dañinos que los no específicos), su momento de aparición (los sueros históricos con Ac anti-HLA representan un riesgo intermedio, según su presencia en el suero en el momento del trasplante o después del mismo) y su evolución a lo largo del tiempo (el aumento del título o de la especificidad supone un mayor riesgo de daño). ⁽¹¹⁾

Además, el riesgo de rechazo agudo no solo depende de las variables posológicas de la terapia inmunosupresora, sino que también está influido por diferentes variables clínicas dependientes del receptor, del donante o del propio órgano trasplantado ⁽³⁾ como por ejemplo, órganos de donantes fallecidos con criterio expandido (esto es, mayores de 65 años, cuyo implante presenta rangos de filtración glomerular reducida; donantes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, entre otros); receptores que son inmunizados antes del trasplante (tales como embarazos, transfusiones sanguíneas o trasplantes previos). Además injertos ABO-incompatible son cada vez más frecuentes. En conjunto, estos factores han llevado a un aumento en el número de situaciones de riesgo inmunológicas en el trasplante renal. ⁽¹²⁾

1.1.3.3- Clasificación histopatológica de Banff

Con el objetivo de desarrollar un esquema para la estandarización internacional de la nomenclatura y los criterios del diagnóstico histológico del rechazo del aloinjerto renal, un grupo de patólogos renales, nefrólogos y cirujanos de la trasplantología se reunieron en Banff, Canadá, y desarrollaron una clasificación, conocida como clasificación de Banff, la cual es usada internacionalmente para puntuar y clasificar las biopsias en riñones trasplantados rechazados. ⁽¹³⁾

La clasificación propone la nomenclatura de “rechazo agudo mediado por anticuerpos” y su diagnóstico completo precisa la existencia de:

1. Evidencia serológica de anticuerpos HLA u otros anticuerpos anti-endotelio donante-específicos (ABO, etc).
2. Evidencia morfológica de lesión aguda en el tejido renal:
 - Necrosis tubular aguda: C4d positivo y mínima inflamación
 - Afectación capilar: C4d positivo, neutrófilos y/o células mononucleares en los capilares peritubulares y/o glomérulos, y/o trombosis capilar
 - Arterial: C4d positivo y necrosis fibrinoide, arteritis intimal o inflamación transmural arterial.
3. Evidencia inmunopatológica de la acción de anticuerpos: C4d y/o (poco frecuente) inmunoglobulinas en los capilares peritubulares o inmunoglobulinas y complemento en los casos de necrosis fibrinoide arterial.

Los tres criterios son necesarios para hacer un diagnóstico definitivo de RAH. Si existen criterios morfológicos indicativos y Cd4+, pero falta la demostración de anticuerpos anti-donante debe informarse como “sospechoso de RAH”. En el caso de presentar signos histológicos sospechosos y evidencia de anticuerpos circulantes, pero ausencia de Cd4, debe considerarse como “sospechoso” o “consistente” con RAH.

Es importante tener en cuenta que el RAH no siempre aparece como una entidad aislada, sino que puede coexistir con otras entidades, lo cual dificulta

su diagnóstico. La clasificación de Banff incluye al RAH dentro de la categoría 2 (rechazo mediado por anticuerpos), pero considera que puede coincidir con otra tres categorías (rechazo *borderline*, rechazo agudo celular y nefropatía crónica del injerto).⁽⁶⁾

1.2. Tratamiento del paciente trasplantado

Todo paciente trasplantado es sometido a tratamientos inmunosupresores, con el objetivo de prevenir o controlar la respuesta inmune del receptor contra el órgano trasplantado, incrementar la supervivencia del injerto y del paciente, y mejorar su calidad de vida.⁽¹⁴⁾

Actualmente existen varios inmunosupresores para uso clínico que permiten un manejo más específico, aunque no exento de riesgos. Algunos conceptos del tratamiento inmunosupresor en trasplante renal que conviene tener en cuenta son:

- No existe un tratamiento inmunosupresor ideal. La tendencia actual es utilizar agentes progresivamente más selectivos que permitan suprimir la respuesta al injerto y preservar las funciones globales del sistema inmunológico.
- El tratamiento es permanente y debe mantenerse al menos por el tiempo en que el injerto continúe funcionando. Incluso cuando el riñón trasplantado ha sufrido un daño irrecuperable en su función no es conveniente suspenderlo en forma brusca ya que se puede desencadenar el fenómeno inflamatorio local y sistémico del rechazo agudo.
- Todos los pacientes necesitan tratamiento inmunosupresor. La única excepción es el trasplante entre gemelos idénticos que pueden requerir tratamiento por un período corto de tiempo.
- No todos los pacientes necesitan el mismo tratamiento y éste debe individualizarse considerando los riesgos de toxicidad de los distintos agentes y la reactividad inmunológica del receptor.
- En la actualidad el tratamiento incluye en general la asociación de dos o más drogas, las que pueden modificarse en el curso del tiempo. Esta estrategia

permite dosis más bajas de los diferentes agentes, con lo cual el riesgo de toxicidad también es menor. Por otro lado los mecanismos de acción de las diferentes drogas son también diversos, con lo que se consigue bloquear la respuesta inmune en diferentes niveles potenciando el efecto inmunosupresor.

- La aparición de episodios de rechazo no significa necesariamente la pérdida del injerto. La gran mayoría de las veces responde al tratamiento. ⁽¹⁵⁾

El tratamiento con fármacos inmunosupresores debe ser individualizado, lo que significa diseñar protocolos de tratamiento basados en las características clínicas más determinantes de cada trasplante existiendo múltiples combinaciones adaptables a las características clínicas, demográficas e inmunológicas del donante y del receptor clasificando a los pacientes en *riesgo inmunológico alto* (re-trasplantados, hipersensibilizados, jóvenes con alta respuesta inmunológica, etc.), *intermedio o normal*. ⁽¹⁴⁾

Por otra parte, la inmunosupresión se clasifica según su duración en dos grandes grupos:

Inmunosupresión primaria: Se administra de manera crónica y tiene como objetivo prevenir el rechazo agudo y crónico.

Tratamiento de rechazo agudo: Trata de frenar la lesión inmunológica del injerto y es muy potente y de corta duración. ⁽¹⁴⁾

1.3.- Uso de medicamentos fuera de indicación o uso “*off label*”

1.3.1- Definición

El uso de medicamentos por fuera de las indicaciones aprobadas se podría definir como “la prescripción de un fármaco para una indicación o una forma diferente a la aprobada por la agencia reguladora”. ⁽¹⁶⁾ Pueden considerarse sinónimos uso “*off label*” (en la terminología inglesa) o “uso por fuera del prospecto” o “uso por fuera de la ficha técnica”. ^(16, 17)

De esta definición se desprende que dicho uso contempla al menos tres circunstancias diferentes:

a) Uso del fármaco en una indicación totalmente distinta a la aprobada en su ficha técnica.

b) Uso del fármaco en la misma indicación aprobada pero en distintos subgrupos de pacientes (pacientes pediátricos o mujeres embarazadas por ejemplo).

c) Uso del fármaco en condiciones distintas a las aprobadas, por ejemplo a mayor o menor dosis, una duración de tratamiento diferente, o por una vía de administración diferente a la autorizada. ^(17, 18, 19)

1.3.2- Alcances y limitaciones

Dentro de las diferentes posiciones frente a este tema, se ha planteado que el uso de medicamentos fuera de las indicaciones aprobadas puede estar justificado en aquellos casos donde se requiera una alternativa terapéutica para grupos poblacionales a los cuales se dirige escasa investigación (niños y mujeres embarazadas). ⁽²⁰⁾

La utilización de medicamentos por fuera de las indicaciones aprobadas puede contribuir a que un paciente acceda a tratamientos novedosos o bien a tratamientos conocidos que por vacíos legales no son contemplados para una determinada especialidad médica. ^(18, 19, 21) Sin embargo, como desventaja de esta práctica se destaca el desconocimiento del balance riesgo/beneficio de los medicamentos, lo cual puede exponer al paciente a eventos adversos y a que no se alcancen los objetivos terapéuticos esperados. ⁽²⁰⁾

Es de destacar que, si bien el uso de medicamentos por fuera de las indicaciones aprobadas es una práctica conocida y permitida en algunas ocasiones, los vacíos en la regulación y la manipulación de las estrategias de comunicación y publicidad planteadas por la industria farmacéutica, ha llevado a algunos gobiernos, entre ellos el de Estados Unidos de América a imponer sanciones millonarias a varias compañías farmacéuticas, principalmente asociadas a la promoción de usos no aprobados de especialidades farmacéuticas (Tabla 1).

USO “OFF LABEL” DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

Tabla 1. Multas aplicadas por el Gobierno de los Estados Unidos de América a algunas compañías farmacéuticas desde el año 2009. ⁽²²⁾

Empresa (año)	Multa^(a)	Medicamento	Faltas denunciadas
GlaxoSmithKline (2012)	3,00	Paxil® (paroxetina), Wellbutrin® (bupropion), Avandia® (rosiglitazona), Advair® (fluticasona/salmeterol), Lamictal® (lamotrigina), Zofran® (ondansetron), Imitrex® (sumatriptan), Lotronex® (alosetron), Flovent® (fluticasona), Valtrex® (valaciclovir)	Promoción de uso no aprobado, no reporte de datos de seguridad, promoción engañosa y falsa.
Abbott Laboratories (2012)	1,50	Depakote® (ácido valproico)	Promoción de uso no aprobado, marketing sin evidencia adecuada de eficacia.
Merck (2011)	0,95	Vioxx® (rofecoxib)	Promoción de uso no aprobado, información falsa acerca de su seguridad.
Novartis (2012)	0,42	Trileptal® (oxcarbamazepina), Diovan® (valsartan), Zelnorm® (tegaserod), Sandostatin® (octreotide), Exforge® (amlodipino/valsartan), Tekturna® (aliskiren)	Promoción de uso no aprobado, gratificaciones.
Astra Zeneca (2010)	0,50	Seroquel® (quetiapina)	Promoción de uso no aprobado, gratificaciones.
Pfizer (2009)	2,30	Bextra® (valdecoxib), Geodon® (Ziprasidone), Zivox® (linezolid), Lyrica® (pregabalina), Aricept® (donepezil), Celebrex® (celecoxib), Lipitor® (atorvastatina), Norvasc® (amlodipino), Relpax® (eletriptan), Viagra® (sildenafil), Zithromax® (azitromicina), Zolof®	Promoción de uso no aprobado, gratificaciones, promoción engañosa.

USO “OFF LABEL” DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

Empresa (año)	Multa ^(a)	Medicamento	Faltas denunciadas
		(sertralina), Zyrtec® (cetirizina)	
Eli Lilly (2009)	1,40	Ziprexa® (olanzapina)	Promoción de uso no aprobado, no reporte de efectos adversos

^(a) En millones de dólares.

1.3.3- Marco regulatorio del uso “off label” de medicamentos

Los medicamentos son introducidos y utilizados en la mayoría de los países con un marco regulatorio apropiado, tras obtener una autorización de comercialización basada en ensayos clínicos controlados, realizados con criterios científicos apropiados. ^(18, 23)

A su vez, las buenas prácticas médicas requieren que los médicos utilicen medicamentos, productos biológicos y dispositivos médicos legalmente disponibles, de acuerdo a su conocimiento y juicio. ⁽²⁴⁾

La utilización de un producto para una indicación no aprobada en el prospecto, conlleva la responsabilidad de estar bien informados sobre el producto (basados en evidencia científica y clínica racional) y mantener registros del uso del producto y sus efectos. ⁽²⁴⁾

Algunos autores creen que los vacíos legales referidos al uso “off label” que existen en gran parte del mundo, pero especialmente en países de Latinoamérica, deberían estar cubiertos por regulaciones y organizaciones internacionales, contemplando el uso “off label” dentro de los siguientes criterios. ⁽¹⁸⁾

- a) La existencia de suficiente evidencia científica sobre su efectividad y seguridad para el uso propuesto. Evidencia preferentemente analizada por Autoridades Sanitarias, Escuelas de Farmacia y/o Centros de Información de Medicamentos, quienes deberían documentar las recomendaciones en respuesta a la demanda de los profesionales o instituciones.

- b) Que su uso debe estar soportado por un protocolo que muestre toda la evidencia disponible en esa indicación específica.
- c) La notificación a la autoridad sanitaria en forma individual o a través de asociaciones farmacéuticas del uso por fuera de las indicaciones aprobadas para articular tal información con los diferentes niveles de Farmacovigilancia (FVG).
- d) Requerir el consentimiento informado por parte de los pacientes que van a recibir el tratamiento “*off label*” con la correspondiente información de acuerdo con el protocolo existente.
- e) En aquellos eventos que requieran la utilización “*off label*” para un paciente individualizado, se debería adjuntar: el tratamiento individualizado, el consentimiento informado del paciente, la evidencia disponible y su historia clínica con los argumentos médicos que sustenten la aplicación.
- f) Se deberán maximizar los sistemas de prevención relacionados a los riesgos médicos, particularmente la identificación de efectos adversos en pacientes tratados “*off label*”, para los cuales la articulación con el punto c) es indispensable.⁽¹⁸⁾

En la mayor parte de los países, el uso de medicamentos por fuera de las indicaciones aprobadas no está regulado, pero es legal.⁽¹⁵⁾ Dicho uso debe diferenciarse del uso experimental, el cual implica el uso de un fármaco (en gran parte de los casos aún no comercializado) en el contexto de un protocolo de estudio clínico aprobado (por un Comité de Ética) para comprobar algún objetivo específico relacionado con su efectividad o seguridad. El objetivo del uso de medicamentos por fuera de las indicaciones aprobadas no es la investigación sino la práctica de la medicina; es decir, el tratamiento de un paciente en particular con una alternativa, no aprobada por la autoridad sanitaria, pero que se encuentra disponible comercialmente para ser usada.⁽¹⁸⁾

1.3.3.1- Posición de algunas agencias reguladoras de medicamentos

Las Agencias Reguladoras de Medicamentos, son las responsables de la evaluación de la seguridad y eficacia de los medicamentos ⁽²³⁾ sin involucrarse en las decisiones relacionadas con el criterio profesional. ⁽¹⁸⁾

Con relación al uso “*off label*” de medicamentos, es importante destacar la posición y definiciones vertidas por algunas Agencias Reguladoras de Medicamentos. Por ejemplo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) afirma que por definición el uso “*off label*” está fuera de los términos de autorización de comercialización y por lo tanto es difícil de regular. Para la EMA, el Titular de Autorización de Registro y Comercialización (TARC) no tiene permitido promover el uso “*off label*” y la autoridad regulatoria necesita vigilar para asegurar que esto no pase. El TARC debería monitorear el uso “*off label*” de un producto en la población pediátrica y recopilar de forma activa datos de seguridad relativos a dicho uso. Además, debería alentar a los prescriptores a reportar reacciones adversas relacionadas a la utilización “*off label*” de medicamentos, la utilización de medicamentos no licenciados y el uso en pediatría de medicamentos licenciados. ⁽²⁵⁾

La Food and Drug Administration (FDA) establece que la práctica del uso de un medicamento “*off label*” está prevista para un acto médico y, contrario a lo que entienden algunos profesionales, no es ilegal prescribir, dispensar o administrarlos. Sin embargo, existe preocupación legítima ya que estos medicamentos no han sido sometidos al proceso regulatorio. Los prescriptores deben estar plenamente conscientes de su responsabilidad cuando utilizan medicamentos no licenciados u “*off label*” y deben tener el conocimiento suficiente, información o experiencia para demostrar que están actuando razonablemente y es lo mejor para su paciente. ⁽²⁴⁾

La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil, declara que el uso “*off label*” es, por definición, no autorizado por un organismo regulador, aunque eso no significa que no sea correcto. El uso “*off label*” de un medicamento se realiza por cuenta y riesgo del profesional que lo prescribe, y

puede llegar a ser un error médico, pero en la mayoría de los casos se trata de un uso esencialmente correcto, que por el momento no ha sido aprobado. Incluso hay casos en los que esta indicación nunca será aprobada por la agencia reguladora, como en las enfermedades raras, en las que el tratamiento farmacológico puede estar solo respaldado por una serie de casos.⁽²⁶⁾

En España, en el año 2009 se publicó el Real Decreto por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. En su parte introductoria dice que “existen algunas circunstancias en las que los datos clínicos que avalan un determinado uso terapéutico para un medicamento ya autorizado, no se encuentran recogidos en la ficha técnica del medicamento. Ello puede ser especialmente relevante en áreas terapéuticas en las que la actividad investigadora es muy intensa y el ritmo de evolución del conocimiento científico puede preceder a los trámites necesarios para incorporar dichos cambios en la ficha técnica del medicamento. Estos usos excepcionales de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas caen dentro de la esfera de la práctica clínica, y por tanto, en el ámbito de responsabilidad del médico prescriptor, no requiriéndose una autorización caso por caso. No obstante, existen ciertas situaciones en las que se considera recomendable que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emita una recomendación basada en la evidencia disponible en materia de eficacia y seguridad.”⁽²⁷⁾

De este breve análisis se desprende que a nivel internacional el uso de medicamentos fuera de las indicaciones aprobadas es un tema frente al cual no existe unanimidad entre las diferentes Agencias Reguladoras de Medicamentos, y muchas de ellas incluso no tienen una posición clara frente a este tema.

1.3.3.2- La situación en Argentina

En nuestro país, se tiene poco documentado el uso “*off label*” de medicamentos y mucho menos sobre las tácticas de promoción dirigidas en ese sentido. Recién en el año 2007, el Ministerio de Salud de la Nación emitió una resolución que aborda el tema específicamente

(Resolución 627/2007), la cual a través de su Art. 3º, inciso c, dice que la promoción de los medicamentos debe ceñirse a las indicaciones aprobadas. ⁽¹⁶⁾

En el artículo de la Dra. María Cristina Cortesi, titulado “Uso *“off label”* y *contraindicado de medicamentos: cuestiones éticas y responsabilidad profesional*” en su parte introductoria, explica que el uso de medicamentos fuera de ficha técnica no está regulado por la ley en nuestro país y es bastante frecuente en determinadas especialidades. Sin embargo, en caso de que aparezcan efectos adversos, implica mayores responsabilidades, éticas y legales para el prescriptor ⁽²⁸⁾

La prescripción para indicaciones no aprobadas podría aceptarse de acuerdo a la ley 17.132 de Ejercicio de la Medicina, artículo 2º. Según esta interpretación, se “podría” utilizar medicamentos para indicaciones diferentes a las oficialmente aprobadas siempre que sea para casos en que está en juego la vida del paciente y no hayan sido de utilidad los tratamientos habituales para el problema de salud en cuestión. Sin embargo, este uso está restringido por el artículo 20 inc. 7 y 8, según los cuales: “queda prohibido a los profesionales aplicar procedimientos que no hayan sido presentados o aprobados en centros universitarios o científicos reconocidos” o “practicar tratamientos personales utilizando productos no autorizados por la Secretaría de Estado de Salud Pública”. ⁽²⁹⁾

Ambas leyes (17.132 y 26.529) legislan sobre los derechos de los pacientes y su relación con profesionales e instituciones de salud y exigen el respeto a la voluntad del paciente en la que en estos casos, puede estar afectada no solo por una condición que requiere el uso de una tecnología no aprobada para tal indicación, sino también por la asimetría de la información entre él, y el profesional. ^(18, 29, 30)

La ANMAT, por otra parte, mediante un boletín para profesionales (Vol. IV N°1) transcribiendo un artículo del Dr. Claudio Zin, titulado “*Medicamentos de venta libre (OTC)*”, explicó en el año 1996 que el uso “*off label*” de medicamentos “significa utilizar el producto de venta libre para conseguir un efecto diferente para el que fuera inicialmente concebido y aceptado por la comunidad médica y la autoridad sanitaria”. ⁽³¹⁾ Además, en el boletín para consumidores del mes de noviembre del año 2002, reafirmó que el uso “*off*

label” implica que “una persona está empleando un medicamento de venta libre para obtener un efecto diferente para el que fue inicialmente concebido y aceptado tanto por la comunidad médica como por la autoridad sanitaria”.⁽³²⁾ Es decir que, en ambos casos se hace referencia a medicamentos de venta libre, no a medicamentos recetados.

Un boletín emitido por ANMAT sobre “*Preguntas Frecuentes*” referido a la Disposición N° 5358/2012 – Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, de cumplimiento obligatorio para los Titulares de Autorización de Registro y Comercialización (TARC) de especialidades medicinales, en el apartado “*Preguntas Generales*” se planteó: “En caso de recibir notificaciones de mal uso, abuso, error de medicación, sobredosis, uso fuera de prospecto/uso off label, ¿cómo deberíamos proceder para reportarlo? La respuesta fue: “Todos ellos deberían enviarse completando el formulario de errores de medicación”.⁽³³⁾

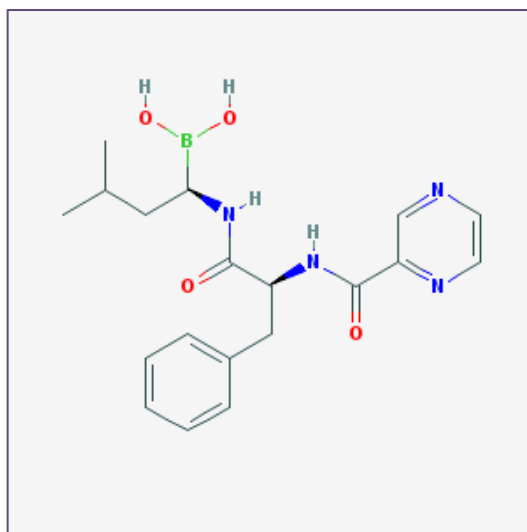
Transcripción literal de la Guía de Buenas Prácticas de FVG de ANMAT del año 2009 apartado 8: “*Glosario de términos utilizados en Farmacovigilancia*”, en la que se define: “*Indicación no incluida en la rotulación (off label): En Estados Unidos, y algunos otros países, cualquier uso no aprobado por la FDA, pero reconocido en la opinión autorizada de ciertos grupos de alto prestigio profesional que se da a un producto medicamentoso y que, por lo tanto, no se ha incluido en la rotulación aprobada. Son recomendaciones fundamentadas en los patrones y normas de prescripción que se consideran razonables y modernas y que se basan en el conocimiento del medicamento, la bibliografía pertinente y en prácticas actualizadas de prescripción y utilización a las cuales los médicos deben estar en posición de responder.*”⁽³⁴⁾

Es decir que el uso “*off label*” en nuestro país, debe tener un sustento sólido, basado en evidencia científica actualizada.

1.3.4- Uso “off label” de bortezomib

El bortezomib (Figura 1) es un agente antineoplásico aprobado por la FDA y la ANMAT para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple o con linfoma de células del manto, que han recibido al menos una terapia previa. ⁽³⁵⁻³⁸⁾ En la actualidad su uso está siendo explorado en una gran variedad de neoplasias hematológicas malignas. ⁽³⁷⁾

Figura 1.1. Estructura química del bortezomib. Fuente: PubChem Compound ⁽³⁹⁾



Químicamente, el bortezomib es un ácido borónico modificado y el producto se presenta como un éster de manitol borónico que, en forma reconstituida, consiste en el éster manitol en equilibrio con su producto de hidrólisis, el ácido borónico monomérico. La sustancia medicinal existe en su forma anhidrica cíclica como una boroxina trimérica. Su nombre químico es [(1R)-3-metil-1-[[[(2S)-1oxo-3fenil2(pirazinilcarbonil)amino]propil]amino]butil] borónico. Su peso molecular es 384,24, su fórmula molecular es C₁₉H₂₅BN₄O₄ y su código ATC es L01XX32.

En el trasplante renal, bortezomib solo o en combinación, ha sido usado de manera “off label” para la terapia de AMR con resultados alentadores desde el año 2005. ^(40, 4) Es un inhibidor proteosómico que causa apoptosis de la célula plasmática, resultando en una reducción y eliminación de los niveles de Anticuerpos Donante Específico (DSA por sus siglas en inglés) circulante en pacientes con AMR agudo. ⁽⁷⁾ Bortezomib actúa sobre la producción normal de

aloanticuerpos por parte de la célula plasmática. ⁽⁴¹⁾ En el Capítulo 3 de este trabajo se describen con más detalle su mecanismo de acción y los estudios que avalan su uso “*off label*” para el AMR.

En Argentina, el bortezomib se comercializa con los siguientes nombres comerciales: Velcade® del Laboratorio Janssen Cilag Farmacéutica Sociedad Anónima y, Borater® del Laboratorio Tuteur S A C I F I A. Ambos bajo la forma farmacéutica polvo liofilizado para inyectable, en la presentación de 1 Frasco Ampolla por 10 ML (3.5 MG de bortezomib) en caso de Velcade y de 1 Frasco Ampolla de 3.5 MG para Borater. ⁽⁴²⁾

1.3.5- Rol del Farmacéutico en el uso “*off label*” de los medicamentos

El farmacéutico no debe ignorar la problemática del uso “*off label*” de los medicamentos. Como experto en medicamentos, debe asumir un rol central en asesorar al paciente y colaborar con la efectividad y seguridad de la farmacoterapia, trabajando en estrecha colaboración con el médico prescriptor.

Con respecto al uso “*off label*”, el farmacéutico debería ⁽¹⁷⁾:

1. Cumplir los roles de defensor del paciente y proveedor de información de la especialidad medicinal.
2. Desarrollar políticas y procedimientos para evaluar las prescripciones fuera de prospecto y dispensarlos en sus propios lugares de trabajo. Tales políticas y procedimientos pueden formar parte de la documentación de soporte científico, de la adherencia a los estándares de la práctica médica aceptada, o una descripción de la necesidad médica.
3. Desarrollar enfoques proactivos para promover la toma de decisiones informadas por parte de los servicios de salud.

El seguimiento farmacoterapéutico, es la práctica profesional farmacéutica que permite evaluar y monitorizar la farmacoterapia, en función de las necesidades particulares del paciente, con el objetivo de mejorar o alcanzar resultados en su salud.

La Clínica Privada Vélez Sarsfield es un centro asistencial de 3er nivel. Si bien la Clínica cuenta con un Servicio de Farmacia, la gestión de adquisición y dispensación de la medicación inmunosupresora que utiliza la Unidad de Trasplante Renal no se realiza en la misma; La adquisición y dispensación se realizan en la Unidad de Trasplante.

La Unidad de Trasplante renal no dispone de un listado de medicamentos del que se pudiera extraer información sobre los inmunosupresores que se utilizan. La información acerca de los medicamentos que se utilizan en trasplante renal está en los Protocolos de Inmunosupresión de dicha Unidad.

Para este trabajo, se seleccionó el caso de un paciente trasplantado renal que presentó Rechazo Agudo mixto celular grado IIA con componente de Rechazo Humoral agregado y C4d (+) en capilares peritubulares y fue refractario a la terapia convencional anti-rechazo por lo que recibió en forma “*off label*” bortezomib como tratamiento de rescate.

1.4.- Objetivos

1. Recopilar información relevante, pertinente y actualizada acerca de los protocolos clínicos usados en trasplante renal, tanto en inmunosupresión como en rechazo, que sirva de base en la toma de decisiones, poniendo énfasis en aspectos terapéuticos y de seguridad.
2. Analizar y describir los antecedentes de uso de bortezomib en AMR del trasplante renal.
3. Mostrar un caso clínico de un paciente de la Unidad de Trasplante Renal de la Clínica Privada Vélez Sarsfield de Córdoba, Argentina, que presentó Rechazo Agudo mixto celular grado IIA con componente de Rechazo Humoral agregado y Cd4 (+) en capilares peritubulares y fue refractario a la terapia convencional anti-rechazo por lo que recibió en forma “*off label*” bortezomib.

CAPITULO 2: Materiales y métodos

2.1- Identificación y descripción de medicamentos inmunosupresores

Para identificar y describir los medicamentos utilizados en la terapia de mantenimiento del trasplante renal, tanto en el rechazo agudo, como en la terapia de rescate cuando el paciente es refractario a la terapia anti-rechazo convencional, se consultaron fuentes bibliográficas impresas y *on-line*. Las fuentes impresas consultadas fueron: Nefrología clínica ⁽⁴³⁾, Martindale ⁽⁴⁴⁾ y Rechazo Humoral ⁽¹¹⁾. Con relación a las fuentes *on-line*, se utilizaron los siguientes buscadores: PubMed-Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), Medscape (www.medscape.com/), Lilacs (<http://lilacs.bvsalud.org/es/>), y Google Académico (<http://scholar.google.es/>), entre otras.

Se realizó el análisis de los protocolos de la Sociedad Española de Nefrología SEN y la International Kidney Foundation y se los comparó con los protocolos existentes en la Unidad de Trasplante renal de la Clínica Privada Vélez Sarsfield.

2.2- Uso de Bortezomib en AMR de trasplante renal

Para llevar a cabo la revisión bibliográfica del uso de bortezomib en rechazo agudo humoral de trasplante renal, se realizó una búsqueda en revistas científicas y en las principales bases de datos, acotando la búsqueda hasta el 31 de diciembre de 2014. Las bases de datos consultadas fueron: PubMed-Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), The Cochrane Library (www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html), Medscape (www.medscape.com/), Lilacs (lilacs.bvsalud.org/es/), Google Académico (scholar.google.es/), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (www.sefh.es/), y American Society of Health System Pharmacy (www.ashp.org/). Además, se realizaron búsquedas en otros sistemas de información y en diversas páginas web de agencias de medicamentos y

evaluación de tecnologías sanitarias. También, se realizó una búsqueda manual “cruzada”, a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados. Se seleccionaron los artículos más relevantes y representativos.

Para la búsqueda se utilizaron los siguientes descriptores: bortezomib, bortezomib kidney, Bortezomib kidney transplantation, bortezomib off label, proteasome inhibitor, proteasome inhibitor off label, proteasome inhibitor kidney transplantation y sus equivalentes en castellano.

Para la selección de los estudios de uso de bortezomib se utilizaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Población:
Pacientes trasplantados renales con rechazo humoral.
Pacientes con trasplante renal y con trasplante renal combinado con otros órganos.
- Intervención: tratamiento con bortezomib.

Criterios de exclusión:

- Pacientes trasplantados con órganos que no fueran riñón.
- Utilización de bortezomib como terapia de desensibilización previa al trasplante.
- Revisiones sistemáticas.
- Artículos sobre rechazo agudo humoral en trasplante renal que no incluyeran bortezomib.

De los artículos seleccionados, se extrajo información para elaborar una tabla con las siguientes variables: paciente, tratamiento, resultados y efectos adversos.

La planilla también permitió que se pudiera confeccionar una tabla de eventos adversos y utilizar la clasificación medDRA.

2.3- Caso Clínico

2.3.1- Estudio del caso clínico

Estudio transversal descriptivo, modalidad estudio de caso clínico, que permite la recolección de los datos directamente de los sujetos investigados sin manipular ni alterar las condiciones existentes.

2.3.2- Fuentes de los datos y Período de estudio

La fuente de datos utilizada fue la historia clínica del paciente trasplantado. Esta información se complementó con entrevistas al resto del equipo de salud de la Unidad de Trasplante Renal de la Clínica Privada Vélez Sarsfield, y soporte bibliográfico que permitiera conocer los parámetros a tener en cuenta para el correcto funcionamiento de la función renal (Anexo 1). Se llevó a cabo en forma exhaustiva la toma de datos en el período comprendido entre el 4 de enero del 2011 (fecha de trasplante), hasta el 4 de enero de 2012, luego se realizaron controles de seguimiento.

2.3.3- Seguimiento farmacoterapéutico

Para recoger y organizar la información del paciente y su tratamiento, se diseñaron dos planillas, las cuales contemplaron los resguardos éticos de confidencialidad de datos. La planilla N°1 permitió el registro de las variables a estudiar (Tabla 2.1).

USO “OFF LABEL” DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

Tabla 2.1. Modelo de planilla de toma de datos del paciente y su función renal (Planilla N°1).

<u>Historia clínica</u>	
Antecedentes (familiares, hábitos, cirugías, otras patologías, alergias)	
Edad	
Sexo	
Tipo de nefropatía	
<u>Laboratorio de microbiología Muestra: orina chorro medio</u>	
Microorganismo: <i>Acinetobacter sp.</i>	
<u>Examen microscopio directo: Orina sin centrifugar</u>	
Coloración de gram	
Recuento de leucocitos PMN/mm ³	
<u>Examen en fresco de sedimento</u>	
Células epiteliales	
Hematíes	
Cilindros	
Cristales	
Otros	
Recuento de colonias	
Grupo ABO	
<u>Radiología</u>	
Radiografía de tórax y abdomen	
Ecografía abdominal	
Uretrografía retrógrada	
Cistografía retrógrada	
Cistografía intramiccional	
<u>Características*</u>	
Puntaje por edad	
Puntaje por tiempo de diálisis	
Puntaje por hipersensibilizado	
Puntaje por compatibilidad HLA	
Órgano/tejido	
Cross match contra donante	
Suero de seroteca	
Citometría de flujo	
Tiempo de isquemia fría	

* El método de distribución y asignación renal se determina por sumatoria de puntos (*score*), en donde intervienen distintas variables: edad, tiempo en diálisis, situación inmunológica, grado de compatibilidad entre donante y receptor (grupo sanguíneo, antígenos HLA compartidos y regionalidad). A cada una de estas variables, se les asigna un puntaje que generará el orden de asignación en la lista de espera para una determinada distribución renal, y da prioridad a las situaciones de morbilidad y al mayor riesgo de mortalidad que presentan los pacientes en diálisis a medida que aumenta su permanencia en este tipo de tratamiento. Las listas de distribución son confeccionadas por el INCUCAI a través de su sistema informático SINTRA.⁽⁴⁵⁾

USO “OFF LABEL” DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

La planilla N°2 (Tabla 2.2) permitió el registro de los tratamientos farmacológicos recibidos por el paciente (inmunosupresor de mantenimiento, no inmunosupresor, para curar el rechazo agudo o de rescate), detallando nombre del medicamento, valores de creatinina sérica y eventos adversos desde el momento en que el paciente fue diagnosticado de Rechazo Agudo mixto celular grado IIA con componente de Rechazo Humoral agregado y Cd4 (+) en capilares peritubulares.

Tabla 2.2. Modelo de planilla de toma de datos de las indicaciones médicas del paciente trasplantado (Planilla N° 2)

INDICACIONES MÉDICAS DURANTE EL TRATAMIENTO DE RECHAZO AGUDO DEL IMPLANTE RENAL							
MEDICAMENTO	PAUTAS DE TRATAMIENTO DOSIS / FRECUENCIA	FECHA DE INTERNACIÓN					
		Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha
TERAPIA INMUNOSUPRESORA							
TACROLIMUS 1MG COMPRIMIDO							
MICOFENOLATO SÓDICO 360MG COMPRIMIDO							
PREDNISONA 5MG COMPRIMIDO							
GLOBULINA ANTITIMOCITO 50MG INYECTABLE							
METILPREDNISOLONA 250MG INYECTABLE							
INMUNOGLOBULINA G 20G INYECTABLE							
RITUXIMAB 400MG INYECTABLE							
BORTEZOMIB 3,5MG INYECTABLE							
PLASMAFÉRESIS							
TERAPIA NO INMUNOSUPRESORA							
NIFEDIPINA 60MG COMPRIMIDO							
ACICLOVIR 400MG COMPRIMIDO							
ACIDO FÓLICO 5MG COMPRIMIDO							
TRIMETIPROMA-SULFAMETOXAZOL (80MG/400MG) COMPRIMIDO							
OMEPRAZOL 40MG CAPSULA							
NISTATINA SUSPENSIÓN							
CLONAZEPAN 1MG COMPRIMIDO							
PARACETAMOL 1GR COMPRIMIDO							
DIFENHIDRAMINA 50MG AMPOLLA							
HIDROCORTISONA AMPOLLA							
CREATININA SÉRICA mg/dl							
EVENTO ADVERSO							
OBSERVACIONES							

CAPITULO 3: Resultados

A continuación se presentan los IFA, sus principales características y los procedimientos médicos adoptados por la Unidad de Trasplante Renal de la Clínica Privada Vélez Sarsfield del tratamiento inmunosupresor del trasplante renal, el tratamiento del rechazo agudo y la terapia de rescate. A partir de las consultas realizadas, se pudo establecer cuáles son los fármacos utilizados en los protocolos clínicos de inmunosupresión.

3.1.- Tratamientos

3.1.1.- Inmunosupresión

Los diversos fármacos o agentes inmunosupresores se pueden clasificar por su mecanismo de acción, estructura química, perfil de seguridad, etc.

Se agrupan según su mecanismo de acción: ⁽¹⁴⁾

- Corticoesteroides.
- Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina y tacrolimus.
- Inhibidores de la síntesis de nucleótidos: Micofenolato Mofetil (MMF), micofenolato sódico con cubierta entérica (EC-MFA), azatioprina.
- Inhibidores del m-TOR o de la señal de proliferación: sirolimus o everolimus.
- Anticuerpos antilinfocitarios policlonales: Timoglobulina (Tymo) o monoclonales anti CD3 (OKT3), o anti receptor de IL-2: basiliximab, daclizumab. ⁽¹⁴⁾

Tabla 3. Clasificación de los Inmunosupresores (adaptada de Errasti- Halloran) ^(14, 46)

Familia terapéutica	Fármaco	Terapia de Inducción	Terapia de mantenimiento
		Dosis / niveles	Dosis / niveles
Corticosteroides	Prednisona	125-500 mg 0,5 mg/kg/d (descenso progresivo)	10 mg al tercer mes y 5 mg al sexto. Posible suspensión al año en 75%
Inhibidores de calcineurina	Ciclosporina	8-10 mg/kg/d (oral) 3 mg/kg/d (iv)	C0 = 75-150 ng/ml C2 = 400-800 ng/ml

USO “OFF LABEL” DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

Familia terapéutica	Fármaco	Terapia de Inducción	Terapia de mantenimiento
		C-0 = 150-250 ng/ml C-2 = 1400-1800	
	Tacrolimus	0,2 mg/kg/d (oral) 0,04 mg/kg/d (iv) 10-15 ng/ml	5-10 ng/ml
Inhibidores de la síntesis de nucleosidos	MMF(1)	1-2 g/d 2-4 ng/ml	1-4 ng/ml
	EC-MPA(2)	620-1440 ng/ml 2-4 ng/ml	1-4 ng/ml
	Azatioprina	1-3 mg/kg/d	1-1,5 mg/kg/d
Inhibidores de m-TOR	Sirolimus	2-5 mg/d 5-15 ng/ml	5-10 ng/ml (10-18 si monoterapia)
	Everolimus	1,5-3 mg/d 4-8 ng/ml	-8 ng/ml (8-12 si monoterapia)
Anticuerpos policlonales	Tymo(3)	1,25-5 mg/kg/ (5-10 dosis)	
Anticuerpos monoclonales		2,5-5 mg/día	
	OKT3	5-10 dosis	
	Baxiliximab	20 mg iv dosis día 0 y día 4	
	Daclizumab	1 mg/kg/día (iv) 2 a 5 dosis cada 15 días.	
	Rituximab Alemtuzumab		
(1) MMF = Micofenolato Mofetil (CellCept). (2) EC-MPA = Ácido micofenólico con cubierta entérica (Myfortic). (3) Tymo = Globulina antitimocito o Timoglobulina.			

Ya que la unidad de trasplante no cuenta con un manual farmacoterapéutico de medicamentos inmunosupresores incluidos en los protocolos clínicos de inmunosupresión, surge la necesidad de describirlos.

A continuación, se describen las principales características farmacológicas de los fármacos inmunosupresores y los procedimientos actualmente utilizados:

Corticosteroides

La **prednisona** C21H26O5 (ATC — A07EA03; H02AB07) y la **metilprednisolona** C22H30O5 (ATC — D07AA01; H02AB04), son los corticosteroides más utilizados para la Inhibición de la proliferación de células

B. ⁽⁴⁷⁾ Su mecanismo de se basa fundamentalmente en la inhibición de la síntesis de IL-1, bloqueando además, la síntesis de múltiples moléculas proinflamatorias. Los esteroides ayudan a tratar el componente mediado por células. Los esteroides además, trabajan regulando el descenso de la respuesta de células B a través de la disminución de la actividad de las células T Helper lo que indirectamente suprime el AMR. ⁽⁷⁾

La mayoría de los pacientes con rechazo agudo del implante reciben terapia empírica con pulsos de metilprednisolona o basada en los hallazgos de las biopsias de AMR o ACR o combinación de los dos. Las dosis son variables de un centro asistencial a otro, pero se evitan las dosis elevadas. ⁽⁴⁴⁾ A título indicativo, las dosis equivalentes aproximadas de estos corticosteroides en términos de sus propiedades antiinflamatorias, son los siguientes:

- metilprednisolona 4 mg ⁽⁴⁴⁾
- prednisona 5 mg ⁽⁴⁴⁾

Debido a los efectos adversos, sobre todo en los niños y receptores de edad avanzada, en ciertas ocasiones se utiliza a días alternos, pero esto reduce su capacidad inmunosupresora. Los efectos adversos pueden ser: metabólicos, gastrointestinales, cardiovasculares, musculoesqueléticos, oftálmicos, dermatológicos e infecciones. ⁽⁴⁸⁾

La prednisona se comercializa como comprimidos, y la metilprednisolona como polvo estéril para inyección intravenosa o intramuscular. ⁽⁴²⁾

Inhibidores de la calcineurina

Ciclosporina A C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂ (ATC — L04AD01)

La ciclosporina pertenece al grupo de los Inhibidores de la calcineurina. Procede de un endecapéptido cíclico lipofílico extraído del hongo *Tolypocladium inflatum Gams*. Se une a un receptor intracelular (ciclofilina) formando un complejo activo que se une e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina, la cual participa en el control de la transcripción de RNA para la síntesis de citoquinas (fundamentalmente la IL-2 y también la IFN-g y la alfa-TNF). De esta forma, inhibe la proliferación de las células T, evitando la

expansión clonal de las células T Helper y T citotóxicas. Los linfocitos T supresores no se ven afectados.

Se administra desde el primer día del trasplante, sola o en asociación a otros fármacos inmunosupresores. Las dosis iniciales varían dependiendo del criterio de cada centro, del tipo de trasplante, de las características de los receptores y del protocolo adoptado.

En general, se administran entre 8 y 12 mg/kg/día por vía oral, repartidos en dos tomas. La primera dosis puede administrarse 2-4 horas antes del trasplante por vía oral, o bien en el período preoperatorio por vía intravenosa cuando la situación clínica del paciente no admite la vía enteral. La dosis intravenosa suele ser una tercera parte de la que correspondería por la vía oral; se administra por infusión lenta de 2 a 6 horas. El concentrado al 5% se diluye 1:20 a 1:100 en cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5%, para dar una solución de 0,05 a 0,25% de ciclosporina. Los efectos secundarios reportados son: renales (más importante), hepáticos, gastrointestinales, dermatológicos, neurológicos, cardiovasculares, neoplasias, metabólicos, hematológicos y dentales. ^(43, 48)

Se comercializa bajo las siguientes formas farmacéuticas: solución oral conteniendo 100mg /ml, cápsulas conteniendo 10mg, 25mg, 50mg y 100mg, concentrado para solución de infusión IV, ⁽⁴¹⁾ conteniendo 50mg.

Tacrolimus C₄₄H₆₉NO₁₂ (ATC — D11AX14; L04AD02)

Es un macrólido derivado del *Streptomyces tsukubaensis*, que se utiliza como inmunosupresión primaria en la prevención del rechazo agudo y también como tratamiento de rescate en el rechazo corticorresistente.

Al igual que ocurre con la Ciclosporina A, forma un complejo con una inmunofilina específica llamada " FK-506 binding-protein-12 (FKBP) capaz de bloquear la actividad fosfatasa de la calcineurina inhibiendo así la transcripción de diferentes genes, como el responsable de la síntesis

de IL-2. De esta forma, el tacrolimus inhibe la activación y proliferación de las células T y la síntesis de linfocitos T citotóxicos.

También, frena el crecimiento y diferenciación de células B, al interferir en la expresión de los receptores de IL-4 y la síntesis de IL-5. Además, impide la degradación de los glucocorticoides, al unirse al complejo formado por el receptor hormonal y una FKBP.

Los niveles recomendados en el período de inducción son de 5-15 ng/dl para posteriormente mantenerlos entre 5 y 10 ng/dl. Se ha evidenciado en los estudios multicéntricos que, en general, niveles por encima de 15 ng/dl se asocian con toxicidad y niveles por debajo de 5 ng/dl se asocian con rechazo agudo. Los efectos adversos más importantes son: nefrotoxicidad, intolerancia hidrocarbonada, alteraciones neurológicas, mayor susceptibilidad a las infecciones y al desarrollo de neoplasias. ^(44, 48)

Se comercializa bajo las siguientes formas farmacéuticas: Inyectable concentrado para infusión intravenosa conteniendo 5mg/ml; cápsulas de administración oral conteniendo 0.5, 1 y 5mg respectivamente y cápsulas de administración oral de acción prolongada conteniendo 0.5, 1, 3 y 5mg respectivamente. ⁽⁴²⁾

Inhibidores de la síntesis de nucleósidos

Micofenolato mofetil C₂₃H₃₁NO₇ (MMF, ATC — L04AA06)

Es un etil-éster del ácido micofenólico que inhibe selectivamente la síntesis de *nov*o de las purinas, la proliferación de linfocitos T y B, la expresión de moléculas de adhesión y la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular. ⁽⁴⁸⁾ Su mecanismo de acción involucra el bloqueo de los linfocitos específicos de las isoformas de la inosina monofosfato dehidrogenasa. Cuando es usado en combinación con tacrolimus, limita la respuesta de la célula B en trasplantados renales con AMR. La dosis recomendada en pacientes trasplantados renales es 1 g, 2 veces por día (dosis diaria total = 2 g), y debe iniciarse tan pronto como sea posible después del trasplante. Los efectos adversos más importantes son: leucopenia, anemia y

trastornos gastrointestinales, sobre todo diarrea. Las infecciones víricas son más frecuentes con las dosis de 3 g. ^(44, 49)

Se comercializa bajo la forma farmacéutica de comprimidos conteniendo 250 y 500mg respectivamente y cápsulas conteniendo 250mg.

Micofenolato sódico con cubierta entérica C₁₇H₁₉NaO₆ (ATC — L04AA06)

Es una formulación avanzada del ácido micofenólico, desarrollada con la finalidad de reducir los efectos adversos del MMF a nivel del tracto gastrointestinal, para evitar de éste modo la reducción de dosis o retirada del fármaco. ⁽⁴³⁾

Azatioprina C₉H₇N₇O₂S (ATC — L04AX01)

Es un análogo de las purinas que ejerce su acción antiproliferativa impidiendo la síntesis de ácidos nucleicos y, en último término, la proliferación de las células T. La dosis usual como inmunosupresor para adultos es inicialmente 3mg a 5mg/kg/día o 120mg/m²/día de 1 a 3 días antes del trasplante, ajustando la dosificación para mantener el homoinjerto sin causar toxicidad; para la dosis de mantenimiento se debe reducir la dosificación hasta la mínima dosis eficaz.

Los efectos secundarios se asocian a reacciones de hipersensibilidad, hematológicos (toxicidad medular), gastrointestinales, hepáticas, aumento de incidencia de neoplasias, susceptibilidad aumentada a las infecciones y dérmicas. ^(44, 48) Se comercializa bajo la forma farmacéutica de comprimidos conteniendo 50mg. ⁽⁴²⁾

Inhibidores de m-TOR

Sirolimus (también conocido como Rapamicina) C₅₁H₇₉NO₁₃ (ATC — L04AA10)

Este IFA pertenece al grupo de los Inhibidores de mTor una quinasa reguladora, clave para la progresión del ciclo celular que suprime la citoquina que impulsa la proliferación de células T. Es un macrólido obtenido a partir del *Streptomyces hygroscopicus*. Actúa en una etapa tardía del ciclo celular.

Sirolimus inhibe el proceso de transmisión de señales desde la membrana celular al núcleo. Como resultado, inhibe la proliferación de estas células inducida por IL-2, sin afectar la síntesis de IL-2. ⁽⁴⁸⁾ La dosis inicial de sirolimus debe administrarse lo antes posible después del trasplante. Debido a que el sirolimus tiene una vida media prolongada, los ajustes frecuentes de la dosis, basados en concentraciones no equilibradas de sirolimus pueden conducir a una sobredosificación o a una subdosificación. Una vez ajustada la dosis de mantenimiento, se mantendrá a los pacientes en esta nueva dosis durante por lo menos 7 a 14 días antes de pasar al próximo ajuste, siempre controlando la concentración en sangre. En la mayoría de los pacientes los ajustes de la dosis se podrán basar en una simple proporción: nueva dosis de sirolimus = dosis actual x (concentración deseada/concentración actual). Cuando sea necesario, además de la nueva dosis de mantenimiento, se considerará el agregado de una dosis de carga, con el objeto de incrementar considerablemente las concentraciones basales: dosis de carga de sirolimus = 3 X (nueva dosis de mantenimiento - dosis actual de mantenimiento). La dosis diaria máxima de sirolimus no podrá exceder los 40 mg. Si la estimación de la dosis diaria excede los 40 mg como consecuencia del agregado de la dosis de carga, la dosis de carga se administrará distribuida durante un período de 2 días. Las concentraciones mínimas de sirolimus deberán controlarse por lo menos 3 a 4 días después de la administración de la(s) dosis de carga. Para minimizar la variabilidad resultante de la exposición a sirolimus, este medicamento deberá administrarse de manera coherente, es decir, o bien con los alimentos, o bien alejado de éstos.

La solución oral debe diluirse únicamente con agua o jugo de naranja, empleando para ello solamente vasos de vidrio o plástico. No debe diluirse en jugo de pomelo u otros líquidos. La solución oral contiene polisorbato-80, conocido por aumentar la velocidad de extracción de di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) del cloruro de polivinilo (PVC). Esto debe ser tenido en cuenta durante la preparación y administración de la solución oral. Es importante que las recomendaciones en posología y forma de administración se sigan estrictamente. El jugo de pomelo reduce el metabolismo del sirolimus mediado por CYP3A4 y puede aumentar el contra-transporte mediado por la P-

glicoproteína (P-gp) desde los enterocitos del intestino delgado. En consecuencia, no debe consumirse jugo de pomelo con sirolimus o para la dilución de la solución oral. Se recomienda administrar el sirolimus 4 horas después de la administración de la solución oral de ciclosporina A y/o de las cápsulas de ciclosporina A. Los eventos adversos incluyen edema periférico, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, taquicardia, tromboembolismo venoso, disturbios gastrointestinales, infecciones, hematológicos, renales, sistema nervioso central, pulmones. Se comercializa bajo las forma farmacéuticas de comprimidos recubiertos, conteniendo 0.5, 1 y 2mg respectivamente y, solución oral conteniendo 1mg/ml. ⁽⁴²⁾

Everolimus C53H83NO14 (ATC — L04AA18)

Es un inhibidor de la señal de proliferación y por lo tanto, la expansión clonal de las células T, utilizado en la prevención de episodios de rechazo del injerto, como parte del régimen inmunosupresor. La dosis recomendada en adultos es de 0.75mg administrada dos veces al día, comenzando tan pronto como sea posible luego del trasplante. Los eventos adversos incluyen efectos hematológicos, hiperlipidemia, hipertensión, efectos gastrointestinales, pulmonares, hepáticos y renales. ⁽⁴⁴⁾

Se comercializa bajo la forma farmacéutica de comprimidos, conteniendo 0.25, 0.5 y 0.75mg respectivamente. ⁽⁴²⁾

Anticuerpos policlonales

Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos (ATC-L04AA04)

La Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos es una preparación policlonal generada desde la inmunización de conejos, con timo humano. El mecanismo de acción de la Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos incluye la supresión de la célula T helper por eliminación de la interacción de CD4+ célula T y célula B, toxicidad directa a la célula B y modulación de la producción de aloanticuerpos.

Además ha mostrado inducir a la apoptosis. Las dosis con globulina de conejo (Timoglobulina) suele variar entre 1,5 y 5 mg/kg/día. La duración del tratamiento oscila entre 7 y 14 días. El recuento de células T absolutas es un método eficaz para ajustar la dosis. Se recomienda evitar niveles inferiores a 50 células/ml. ⁽⁴⁸⁾ Shah *et al.* usaron 0.75mg/kg/día por 5-10 días en combinación con plasmaféresis en siete pacientes con AMR. La reversión de AMR ocurrió en un 85% de los casos con una media de creatinina sérica de 1,4 mg/dl al año de seguimiento y no hubo diferencias en la sobrevida del implante en los pacientes tratados, comparados con aquellos sin AMR. ⁽⁷⁾

A fin de reducir los fenómenos de intolerancia o un efecto inmunosupresor excesivo, se recomienda su administración de forma lenta (6-8 horas) a través de un catéter venoso central y diluidos en suero salino o glucosado. Como efectos secundarios pueden aparecer fiebre elevada, escalofríos y fenómenos de anafilaxia, especialmente en las primeras dosis. Debe monitorizarse el recuento de plaquetas y suspender temporalmente el tratamiento si desciende por debajo de 50.000/mm³. Las complicaciones más graves son las infecciones por gérmenes oportunistas (CMV, *Aspergillus*, *Pneumocystis carinii*) a corto plazo y las neoplasias a medio y largo plazo. ⁽⁴⁸⁾

Se comercializa según disposición autorizante ANMAT N° 7747/04 como polvo para concentrado para solución para infusión con una dosis de 25mg.

Anticuerpos monoclonales

Muromonab-CD3 OKT3 (ATC — L04AA02)

Es un anticuerpo monoclonal que reacciona específicamente con el complejo CD3 de los linfocitos T, bloqueando la función efectora de las células T responsables del rechazo del aloinjerto. Está indicado en la prevención del rechazo agudo y en el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente; es decir, las mismas indicaciones que para los anticuerpos policlonales. La dosis habitual es de 5 mg/día durante 7-10 días, por vía intravenosa, infundiéndose en un minuto. Los efectos secundarios más característicos aparecen tras la primera dosis y están relacionados con la masiva liberación de citoquinas. Suele aparecer fiebre, escalofríos, mialgias, artralgias, cefaleas, vómitos y

diarrea. En casos más graves pueden desarrollarse broncoespasmo y edema agudo de pulmón, fundamentalmente en los pacientes con sobrecarga de volumen.

La ultrafiltración o el tratamiento diurético previo y los esteroides a dosis altas previenen el cuadro, junto con paracetamol y antihistamínicos. La tolerancia en días posteriores es excelente. El efecto de la primera dosis también puede producir un efecto activador de la coagulación que aumenta el riesgo de trombosis del injerto. También los pacientes que reciben OKT3 tienen un mayor riesgo de presentar infecciones oportunistas y neoplasias. Sólo un 5% de los pacientes tratados con OKT3 desarrollan anticuerpos antimurinos humanos; y los factores de riesgo para desarrollarlos son: edad joven, retrasplantes, ciclos de tratamientos repetidos y la no administración concomitante de Ciclosporina A. La monitorización de los linfocitos CD3 en sangre periférica puede ser de utilidad para controlar la respuesta al tratamiento y para ajustar las dosis a administrar. ⁽⁴⁸⁾ Orthoclone OKT3 1 mg/ml Solución inyectable de 5 ML. No se comercializa en nuestro país.

Basiliximab (ATC - L04AC02)

Anticuerpo quimérico de origen murino, formado por IgG1k dirigido contra la cadena α del receptor de IL-2. Se ha empleado en la terapia de inducción del trasplante renal, demostrando ser eficaz asociado a esteroides y Ciclosporina A en la prevención del rechazo agudo. ⁽⁴⁸⁾ Las dosis se dan ya sea como un bolo intravenoso, o diluido a una concentración habitual de 400 microgramos / ml en cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5%, para perfusión durante 20 a 30 minutos. La dosis recomendada para los adultos es de 20 mg, dentro de 2 horas previas al trasplante y repetido al cuarto día. ⁽⁴⁴⁾ Se han producido raramente reacciones de hipersensibilidad agudas graves con basiliximab. Estos han incluido reacciones como erupciones, urticaria, prurito, estornudos, hipotensión, taquicardia, insuficiencia cardiaca, sibilancias, disnea, broncoespasmo, edema pulmonar, e insuficiencia

respiratoria. Dando basiliximab como un bolo puede causar náuseas, vómitos, y reacciones locales, incluyendo dolor. ⁽⁴⁴⁾

Se comercializa como polvo para administración intravenosa directa por infusión en viales de 20 mg con 1 ampolla de 5 ml de diluyente. ⁽⁴²⁾

Daclizumab ATC — L04AC01

Es un anticuerpo monoclonal humanizado de origen murino formado por inmunoglobulinas IgG2 α , que inhibe la unión de IL-2 con el receptor de alta afinidad, así como previene el ensamblaje de ambas cadenas. Se ha utilizado como terapia de inducción asociado a esteroides y ciclosporina A demostrando que reduce la incidencia de rechazo agudo. ⁽⁴⁸⁾ La dosis recomendada es de 1mg/kg. Se administra por vía intravenosa durante 15 minutos, a través de una vena periférica o central. Debe administrarse, inicialmente, dentro de las 24 horas previas al trasplante. Las dosis siguientes se administran con intervalos de 14 días, hasta completar un total de cinco dosis. ⁽⁴²⁾ Se han producido reacciones de hipersensibilidad agudas graves raramente con daclizumab. Estas han incluido reacciones como: erupción cutánea, urticaria, prurito, hipotensión, hipoxia, taquicardia, paro cardíaco, sibilancias, disnea, broncoespasmo, edema pulmonar, edema periférico, edema laríngeo, e insuficiencia respiratoria. También se han reportado reacciones en el lugar de inyección. ⁽⁴⁴⁾

Rituximab (ATC — L01XC02)

Es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD 20 (anti célula B) ⁽¹⁰⁾ aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma que ha demostrado beneficios en el trasplante renal y está comenzando a ser usado en algunos protocolos de desensibilización pre-trasplante, ⁽¹⁰⁾ en desórdenes proliferativos pos-trasplante, en aloinjerto de *novo* o glomerulonefritis recurrente, ⁽⁷⁾ como en el tratamiento del AMR. ⁽¹⁰⁾ Los informes iniciales del uso de rituximab en el tratamiento efectivo del AMR vienen de Becker *et al.* quienes evaluaron 27 pacientes con rechazo refractario y recibieron una dosis simple de rituximab. Tres injertos se perdieron pero los 24 restantes tuvieron buena función en el momento de la descarga ^(10, 7) Por otra parte, Kaposztas *et al.* informaron un

estudio retrospectivo de 54 pacientes con AMR. ^(10, 7) Los pacientes en el grupo A ($n=26$) fueron tratados con plasmaféresis y rituximab y los del grupo B ($n=28$) recibieron plasmaféresis sin rituximab. Los pacientes con bajos niveles de IgG además recibieron IVIG. A los dos años, la sobrevida del injerto fue significativamente mejor en el grupo con rituximab (90% vs 60%, $p=0.005$) con la diferencia atribuida a rituximab. Lefaucheur *et al.* informaron que la sobrevida del implante a 36 meses fue superior en pacientes tratados con una combinación de plasmaféresis seguido por baja dosis diaria de IVIG, alta dosis de IVIG luego de la última sesión de plasmaféresis y rituximab comparado con pacientes tratados con alta dosis de IVIG solo. ⁽¹⁰⁾ Mulley *et al.* informaron que siete pacientes con AMR refractario quienes respondieron al tratamiento con una dosis baja simple de rituximab (500mg), ⁽¹⁰⁾ plasmaféresis y baja dosis de IVIG. Todos los pacientes recobraron la función renal con un 100% de sobrevida del injerto a los 21 meses de seguimiento. ⁽⁷⁾ Rostaing *et al.* publicaron varios informes sobre el tratamiento de AMR agudo, sugiriendo que rituximab con pulsos de esteroides y plasmaféresis pueden ser un régimen efectivo. Sin embargo, los pacientes experimentaron numerosas infecciones serias y 2/22 pacientes incluso murieron debido a una infección severa, probablemente debido al tratamiento combinado con anticuerpos destructores de células T. ⁽¹⁰⁾ Algunos pacientes presentaron previo al trasplante la pre-existencia de anticuerpos anti quiméricos; otros rápidamente desarrollaron esos anticuerpos de *ново*, lo cual lleva al descenso de la eficacia del rituximab. Aunque útil como terapia de combinación, su principal limitación ha sido su capacidad para agotar las células CD20 negativas del plasma que siguen produciendo DSA y mediando la lesión del injerto. ⁽⁷⁾ Los efectos adversos más frecuentes son: fiebre, escalofríos. Otros síntomas reportados incluyen prurito, urticaria, erupciones, disnea, broncoespasmo, angioedema, hipotensión transitoria y rubor y astenia, dolor de cabeza, rinitis, mialgia, mareos e hipertensión también pueden estar asociados con reacciones de infusión. Los efectos adversos hematológicos incluyen linfopenia,

leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y anemia. Los recuentos de plaquetas deben controlarse regularmente. También, se ha observado una exacerbación de la insuficiencia cardíaca y angina de pecho, y los otros eventos cardíacos incluyen arritmias y taquicardia. Además se han informado trastornos gastrointestinales. ⁽⁴⁴⁾

Las reacciones adversas más graves están asociadas con el síndrome de lisis tumoral, insuficiencia renal aguda, insuficiencia respiratoria y muerte.

Las infusiones de rituximab deben administrarse bajo estrecha supervisión de un médico experto y en un entorno que disponga de manera inmediata de un equipo completo de reanimación. Se recomienda la premedicación con un analgésico, un antihistamínico y un corticosteroide.

Se comercializa como un vial para infusión intravenosa. Cada vial de 10 ml contiene 100 mg de MabThera. El vial de 50 ml contiene 500 mg. ⁽⁴²⁾

Alemtuzumab ATC — L01XC04

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado frente al antígeno CD52 presente en los linfocitos T y B, en las células agresoras naturales y, en menor medida, en monocitos y macrófagos, indicado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Aunque no está aprobado para su uso en el paciente trasplantado, en Estados Unidos y Europa se ha utilizado en regímenes pretendidamente tolerogénicos, en otros asociado a sirolimus, y se ha acompañado de una elevada incidencia de rechazo agudo humoral. Los efectos secundarios incluyen reacciones de primeras dosis, menos graves que las debidas a OKT3, así como anemia, leucopenia y pancitopenia. Su lugar en la inmunosupresión del paciente trasplantado renal debe venir dada por estudios aleatorizados que demuestren sus posibles ventajas frente a los tratamientos actualmente establecidos. ⁽⁴⁹⁾ Cada vial de 10 ml contiene 100 mg de MabThera. El vial de 50 ml contiene 500 mg.

3.1.2.- Otros tratamientos

Inmunoglobulina intravenosa-IVIG (ATC — J06BA01; J06BA02)

Las inmunoglobulinas son moléculas multifuncionales del sistema inmune que se utilizan en la terapia antirrechazo para la Inhibición de nuevos aloanticuerpos.

La inmunoglobulina humana es una fracción del plasma preparado por el método de separación de proteínas de Cohn, y fue desarrollada para uso terapéutico después de que se descubrió que la fracción II de Cohn contenía la porción de inmunoglobulinas de las proteínas séricas, las cuales incluían la mayoría de los anticuerpos presentes en el plasma. ⁽⁵⁰⁾

El mecanismo de acción propuesto incluye la supresión de la síntesis de inmunoglobulinas, la actividad anti-idiopática contra DSA (que resulta en neutralización de DSA), el bloqueo del receptor Fc, la inhibición de la activación del complemento y la actividad anticitoquina. ⁽⁷⁾ Cuando se administra a pacientes sometidos a plasmáferesis, la IVIG ayuda a reponer la gammaglobulina perdida y decrece el riesgo de infección. La dosis recomendada es de 100mg/kg luego de cada sesión y de 300 a 400 mg/kg por 1 a 2 días luego de la última sesión de plasmáféresis con una dosis acumulativa de 1000mg/kg. ⁽⁵¹⁾

El *Cedars-Cinai transplant program* utilizó altas dosis de IVIG más pulsos de esteroides en 7 trasplantados renales y 3 trasplantados cardíacos con AMR refractario. Rocha *et al.* Encontraron una sobrevida similar a un año (81% vs 84%) en pacientes tratados con IVIG, plasmáféresis y pulsos de esteroides combinados en pacientes con AMR. ⁽⁷⁾ Los efectos adversos de la IVIG incluyen: reacciones sistémicas con fiebre, escalofríos, puede producirse enrojecimiento facial, dolor de cabeza y náuseas, sobre todo a altas tasas de infusión. Reacciones de hipersensibilidad; raramente. También, se han reportado reacciones anafilácticas. ⁽⁴⁴⁾

Se comercializa como inyectable para administración intravenosa e intramuscular. ⁽⁴²⁾

Bortezomib (ATC — L01XX32)

Como se indicó en el Capítulo 1, el bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad tipo quimotripsina, del proteosoma 26S en células de mamíferos ⁽³⁸⁾ que se utiliza para la *apoptosis/ depleción de células del plasma*, ya que induce la apoptosis de células CD138⁺ *in vitro* y reduce sustancialmente la producción de anticuerpos clase I y clase II. ⁽⁷⁾

El proteosoma 26S es un gran complejo proteico que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía proteosoma-ubiquitina tiene un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo de ésta manera, la homeostasis entre las células. La inhibición del proteosoma 26S evita esta proteólisis prevista que puede afectar a múltiples cascadas de señalización en la célula. ⁽⁷⁾

Hay cuatro grandes efectos fisiológicos de la terapia con inhibidor proteosómico responsable de los efectos inmunomoduladores que incluyen: inhibición de la activación del factor activador transcripcional nuclear (factor kappa B NF-κB); inhibición de la proliferación e inducción de apoptosis *vía* detención del ciclo celular y la inducción de la apoptosis *vía* estrés del retículo endoplasmico el cual resulta de la acumulación de proteína desplegadas y mal plegadas y lleva a una respuesta protectora muy compleja conocida como respuesta a proteínas desplegadas (UPR). ⁽¹²⁾ La inhibición proteosómica lleva a la inducción de UPR lo que resulta en un descenso de la síntesis de proteínas (translación), incrementando la transcripción en el retículo endoplasmico, de chaperonas residentes y enzimas plegadas y el aumento del tráfico de proteínas marcadas con ubiquitina al proteosoma. La acumulación continua de proteínas desplegadas a pesar de la inducción de UPR puede dar lugar a la inducción de UPR terminal resultando en apoptosis.

Algunos experimentos *in vitro* demostraron que el bortezomib es citotóxico para una variedad de tipo de células cancerígenas y causa un retraso en el desarrollo tumoral *in vitro* en modelos tumorales preclínicos, incluyendo el mieloma múltiple. ⁽³⁸⁾

La dosis recomendada de bortezomib es 1,3 mg/m² dada por inyección en bolo durante 3 a 5 segundos. El tiempo de vida media luego de la primera dosis está en el rango de 9 a 15 h a dosis que van entre los 1,45 a 2,00 mg/m². La unión a proteínas es del 83 % y el metabolismo ocurre en el hígado vía el citocromo P450 (enzimas 3A4, 2D6, 2C19, 2C9 y 1A2).⁽³⁸⁾ No se han realizado estudios farmacocinéticos de bortezomib en pacientes con deterioro hepático o renal. Además, no hay información clínica de uso en pacientes con valores de *clearance* de creatinina <13 ml/min y pacientes en diálisis. Este fármaco es de categoría D en embarazo y es considerado inseguro en madres lactantes. Además, la seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.⁽⁷⁾

El principal efecto adverso es la neurotoxicidad la que se manifiesta relacionada a la dosis como una neuropatía sensorial periférica que ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes tratados. Esta neuropatía puede con frecuencia ser severa pero es reversible con la discontinuación de la droga. Otros eventos adversos de la terapia con bortezomib incluyen trombocitopenia (28%) y neutropenia (11%) las que son usualmente manejadas con los métodos estándar. Otros efectos comunes incluyen náuseas (55%), diarrea (44%) y fatiga (12%),⁽⁴²⁾ fiebre, disnea, erupción y mialgia. Otros efectos adversos comunes incluyen hiperglucemia, hipopotasemia, insomnio, ansiedad, confusión, depresión, visión borrosa, dolor en los ojos, mareos, disgeusia, temblor, epistaxis, tos, rinorrea, prurito, artralgias, edema, e hipotensión ortostática. Taquicardia, arritmias, palpitaciones, angina de pecho e infarto de miocardio se han producido. La insuficiencia cardíaca congestiva se puede exacerbar y se ha reportado edema pulmonar.⁽⁴⁴⁾

En nuestro país, se comercializa con el nombre comercial de Velcade del Laboratorio Janssen Cilag Farmacéutica Sociedad Anónima y, Borater del Laboratorio Tuteur S.a.c.i.f.i. y A. Ambos bajo la forma farmacéutica polvo liofilizado para inyectable, en la presentación de 1 Frasco Ampolla por 10 ML (3.5 MG de BTB) en caso de Velcade y de 1 Frasco Ampolla de 3.5 MG para Borater.⁽⁴²⁾

3.1.3.- Métodos de remoción o neutralización de aloanticuerpos

Plasmaféresis

Este método remueve anticuerpos desde la circulación. Es el más rápido y efectivo para la eliminación de DSA, la cual ayuda no solamente en remover los anticuerpos previamente secretados, sino además, en incrementar la demanda metabólica sobre las células de memoria B y las células plasmáticas y así, mejorar su susceptibilidad a la inhibición proteosómica.

La prescripción usual incluye 1 a 1,5 recambios de volumen de plasma, usando solución de albúmina para reposición, diariamente o en días alternados, continuando hasta que la creatinina sérica caiga dentro del 30% de los valores de base previos.

A pesar de ser efectivo en remover DSA desde la circulación, no suprime la síntesis de anticuerpos y recuperación en la circulación y de hecho, puede causar un rebote en los niveles DSA luego de su aplicación. ⁽⁴⁸⁾Pascual *et al.* informaron el éxito del tratamiento en cinco pacientes con AMR refractario usando una combinación de plasmaféresis e inmunosupresión de rescate con tacrolimus y MMF. Ellos informaron 100 % de sobrevida del implante a 19,6 meses de seguimiento. Por otra parte, en un estudio observacional de 18 pacientes con AMR, tratados con plasmaféresis e intensificación de inmunosupresión, informaron rangos de sobrevida a un año y a 5 años del 86% y 78% respectivamente. Los efectos adversos de la plasmaféresis incluyen contracción del volumen, diátesis hemorrágica, reacciones alérgicas, transmisión de patógenos desde la sangre, sensibilización antigénica. ⁽⁷⁾

Inmunoadsorción (IA)

En esta técnica, el plasma es procesado a través de una columna adsorbente y re-infundido al paciente. Hay dos columnas de inmunoadsorción: una columna de proteína A de adsorción que adsorbe inmunoglobulina y una de antígeno ABO que adsorbe anticuerpos específicos anti-A o anti-B sin tener en cuenta las clase o subclase de Inmunoglobulina.

Bohmig *et al.* trataron cinco pacientes (grupo test) con IA usando proteína A y otros cinco pacientes sin IA con la opción de rescate con IA luego de tres semanas. Ambos grupos recibían conversión a tacrolimus: si fuera indicado, tratamiento anti celular. Todos los pacientes con IA del grupo test respondieron al tratamiento dentro de las 2 semanas, mientras que cuatro de los pacientes del grupo control dependieron de diálisis a pesar del rescate con IA. ⁽³⁶⁾ A su vez Min *et al.* trataron seis pacientes con AMR empleando IA usando una columna de proteína A staphilococcica más tacrolimus/MMF e informaron 100% de sobrevida del implante en el grupo con IA con 18 meses de seguimiento. ⁽³⁶⁾

3.1.4.- Protocolos Clínicos de inmunosupresión

Luego de realizado el implante, la lucha contra el rechazo está presidida por la inmunosupresión con fármacos que hagan tolerables inmunológicamente las diferencias que quedan después de realizado el descarte de compatibilidades por medio de la tipificación tisular y las pruebas cruzadas. ⁽¹⁴⁾

Los protocolos usados en trasplante son con frecuencia específicos de cada centro y están basados más en experiencias locales que en argumentos científicos reales. ⁽¹⁴⁾

Con la información recabada en la Unidad de Trasplante renal de la Clínica Privada Vélez Sarsfield, se pudieron identificar los medicamentos utilizados en inmunosupresión primaria (terapia de inducción y terapia de mantenimiento) y tratamiento del rechazo agudo, como se detallará a continuación.

3.1.4.1.- Fármacos inmunosupresores utilizados en inmunosupresión primaria

El objetivo de la inmunosupresión primaria es establecer un nivel adecuado de inmunosupresión lo más rápido posible. En este período se utilizan dosis altas, existiendo mayor probabilidad de observar efectos colaterales de los agentes utilizados, que no todos los pacientes están en condiciones de tolerar.

USO “OFF LABEL” DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

En la tabla 4 se presentan los protocolos de inmunosupresión primaria utilizados en la Unidad de Trasplante Renal de la Clínica Privada Velez Sarsfield según riesgo inmunológico.

Tabla 4. Protocolos de inmunosupresión primaria de la Unidad de Trasplante Renal de la Clínica Privada Vélez Sarsfield

Tipo de Riesgo	Corticoides	CsA	TAC	MMF/MFS	Basiliximab	Tymo	Observaciones
PROTOCOLO INMUNOSUPRESOR UTVS N°1: Donante Cadavérico Bajo Riesgo (A)	MP: 250 mg/kg c/12H IV día 0-1 PO; 125mg/kg c/12H IV día 2 PO Prednisona: Día 3 PO: 30mg c/12H VO Día 4PO: 25mg c/12H VO Día 5 PO: 20mg c/12H VO Día 6 PO: 15mg c/12H VO Día 7-30PO: 10mg c/12H VO Mes 2 PO: 15mg c/24H VO Mes 3 PO: 10mg c/24H VO Mes 4 PO: 5mg c/24H VO	5 mg/kg c/12H día 0 – 30 PO		1 g PreOP Día 0; 2 g c/24H día 1 al 4° mes PO	1 Frasco Ampolla Día 0 y día 4 PO		. Prednisona al 4°mes dosis 5mg c/24H . MMF: controlar plaquetas, GB y tolerancia digestiva: diarrea . CsA: si no hay basiliximab, CsA 7-8mg/kg c/12H Control con nivel de ciclosporinemia T2 1°mes: 1200 – 1500 ng/ml 3°-6° mes: 800 – 1200 mg/ml
PROTOCOLO INMUNOSUPRESOR UTVS N°2: Donante Cadavérico Moderado Riesgo (B)	MP: 250 mg/kg c/12H IV día 0-1 PO; 125mg/kg c/12H IV día 2 PO Prednisona: Día 3 PO: 30mg c/12H VO Día 4PO: 25mg c/12H VO Día 5 PO: 20mg c/12H VO Día 6 PO: 15mg c/12H VO Día 7-30PO: 10mg c/12H VO Mes 2 PO: 15mg c/24H VO Mes 3 PO: 10mg c/24H VO		0,1-0,2mg/kg c/12H día 0 – 30 PO; 0,1mg/kg c/12H Mes 2 – 4° PO	1 g PreOP Día 0; 2 g c/24H día 1 – 30 PO; 1 g c/24H 2° - 4° mes PO	1 Frasco Ampolla Día 0 y día 4 PO		. Prednisona al 4°mes dosis 5mg c/24H . MMF: controlar plaquetas, GB y tolerancia digestiva: diarrea . Si no hay basiliximab, TAC 0,2mg/kg c/12H TAC: control nivel de FK 506 1°mes: 8 - 12 ng/ml 2°-3° mes: 8 – 10 ng/ml >4° mes: 6 – 10 ng/ml

USO "OFF LABEL" DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

Tipo de Riesgo	Corticoides	CsA	TAC	MMF/MFS	Basiliximab	Tymo	Observaciones
	Mes 4 PO: 5mg c/24H VO						
PROTOCOLO INMUNOSUPRESOR UTVS N°3: Hiperimmunizados: Alto Riesgo (retrasplante, politranfundidos, embarazos múltiples, hipersensibilizados (PRA > 30%))	MP: 250 mg/kg c/12H IV día 0-1 PO; 125mg/kg c/12H IV día 2 PO Prednisona: Día 3 PO: 30mg c/12H VO Día 4PO: 25mg c/12H VO Día 5 PO: 20mg c/12H VO Día 6 PO: 15mg c/12H VO Día 7-30PO: 10mg c/12H VO Mes 2 PO: 15mg c/24H VO Mes 3 PO: 10mg c/24H VO Mes 4 PO: 5mg c/24H VO		0,2mg/ kg c/12H día 0 – 30 PO; 0,15m g/kg c/12H Mes 2 – 3° PO; 0,1mg/ kg c/12H mes 4°PO	1 g PreOP Día 0; 2 g c/24H día 1 - 30 PO; 1g c/24H mes 2° - 4° PO	1 Frasco Ampolla Día 0 y día 4 PO		. IVIG: 300 – 500mg/kg/día Día 0,7,14 y 21 (4dosis). Diluida 500 cc de SF a pasar en 6H . Basiliximab inducción antirrechazo 1FA/día día 0 y 4 PO. . MMF: controlar plaquetas, GB y tolerancia digestiva: diarrea . FK506: dosaje T0 1 – 3 meses: 8-12 ng/ml; >4°mes: 8-10ng/ml
PROTOCOLO INMUNOSUPRESOR UTVS N°4: Donantes Cadavéricos con Criterio Donante Expandido (DGF prolongado, >22H isquemia fría, añosos)	MP: 250 mg/kg c/12H IV día 0-1 PO; 125mg/kg c/12H IV día 2 PO Prednisona: Día 3 PO: 30mg c/12H VO Día 4PO: 25mg c/12H VO Día 5 PO: 20mg c/12H VO Día 6 PO: 15mg c/12H VO Día 7-30PO: 10mg c/12H VO Mes 2 PO: 15mg c/24H VO Mes 3 PO: 10mg c/24H VO Mes 4 PO: 5mg c/24H VO		0,1mg/ kg c/12H día 0 al 4°mes PO	1 g PreOP Día 0; 2 g c/24H día 1 – 4 PO	1 Frasco Ampolla Día 0 y día 4 PO	1mg/k g PreOp ; 1mg/k g día 1-4 PO	. Basiliximab (Simulect) o ATG 1-1,5mg/kg por 3-4-dosis controlando niveles CD3 . MMF: controlar plaquetas, GB y tolerancia digestiva: diarrea . TAC: dosaje T0, ingreso diferido de ACN con descenso de Cr >3mg/dl 1°mes: 8-10ng/ml >2°mes: 6-8ng/ml
PROTOCOLO INMUNOSUPRESOR UTVS N°5: Donante Vivo Relacionado	MP: 250 mg/kg c/12H IV día 0-1 PO; 125mg/kg c/12H IV día 2 PO		0,15m g/kg c/12H día -2	2 g c/24H día -2 - 30 PO; 1 g c/24H	1 Frasco Ampolla Día 0 y día 4 PO		. MMF: controlar plaquetas, GB y tolerancia digestiva: diarrea

USO “OFF LABEL” DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

Tipo de Riesgo	Corticoides	CsA	TAC	MMF/MFS	Basiliximab	Tymo	Observaciones
(haplotipo o problemas cosméticos, mujeres adolescentes-niñas, baja adherencia al tratamiento)	Prednisona: Día 3 PO: 30mg c/12H VO Día 4PO: 25mg c/12H VO Día 5 PO: 20mg c/12H VO Día 6 PO: 15mg c/12H VO Día 7-30PO: 10mg c/12H VO Mes 2 PO: 7,5mg c/12H VO Mes 3 PO: 10mg c/24H VO Mes 4 PO: 5mg c/24H VO		- 30 PO; 0,1mg/ kg c/12H Mes 2 - 4° PO	mes 2°- 4° PO			. TAC: dosaje T0 1°mes: 8-10ng/ml >2°mes: 6-8ng/ml
MP: Metilprednisolona; CsA: Ciclosporina A; TAC: tacrolimus; MMF: micofenolato de mofetilo; MFS: micofenolat sódico; Tymo: Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos (Timoglobulina); IVIG: Inmunoglobulina G intravenosa H: hora; PO: post operatorio; IV: intravenoso; VO: vía oral; PreOp: pre operatorio PRA: panel reactivo de anticuerpos; GB: glóbulos blancos; DGF: Delayed graft function							

3.1.4.2.- Tratamiento del rechazo agudo

En el caso del rechazo agudo, el tratamiento inmunosupresor dependerá de las características clínicas del paciente y se irá adaptando en las diferentes etapas del trasplante renal. Se utilizan diferentes fármacos según se trate de un tratamiento inicial o de rescate:

Tratamiento inicial

Se administran pulsos de metilprednisolona, a una dosis de 250-500 mg por vía Intravenosa (IV), que deberán realizarse por 3-5 días, retornando a la dosis basal de corticoides que habitualmente es de 5 mg/día, y que puede variar dependiendo de las condiciones clínicas de cada paciente. ⁽⁵²⁾ Los corticoides ayudan a tratar cualquier rechazo crónico concomitante y pueden ejercer un efecto favorable sobre AMR por bajar la regulación de la respuesta de la célula B. ⁽⁷⁾ El mantenimiento de la inmunosupresión debería ser cambiado a la combinación de tacrolimus y micofenolato mofetil (MMF) si el

paciente no estuviera inmunosuprimido, o la dosis de tacrolimus/MMF debería ser aumentada si el paciente ya lo está. ⁽¹¹⁾

Tratamiento de rescate

Cuando el tratamiento con corticoides fracasa, se dispone de otras alternativas terapéuticas. Como primer paso, se utiliza la plasmaféresis, que debería iniciarse en días alternados programados, usando 1 – 1,5 cambios de volumen y solución de albúmina, hasta que la creatinina sérica caiga dentro del 30% del valor de base previo. El segundo paso es la administración de Inmunoglobulina G (IVIG), luego de cada sesión de plasmaféresis, inicialmente a una dosis de 100 mg/kg y 300 a 400 mg /kg por 1 o 2 días luego de la última sesión de plasmaféresis con el objetivo de acumular una dosis de 1000 mg/kg. La administración de Inmunoglobulina de Conejo Antitimocito Humano (Tymo) puede ser considerada una opción en pacientes con Rechazo Celular Agudo (ACR) severo concurrente.

A los pacientes que no responden a este enfoque terapéutico, se les debería administrar rituximab y bortezomib. Por ejemplo, administrar una dosis simple de rituximab (RTX) de 375 mg/m², seguida de 1,3 mg/m²/día de bortezomib. La dosis de bortezomib deberá repetirse los días 1, 4, 8 y 11. Cada dosis de bortezomib debería ser precedida por plasmaféresis y metilprednisolona pretratamiento. ⁽⁷⁾

3.1.4.2.1.- Terapia para tratar el rechazo mediado por anticuerpos:

Actualmente, las estrategias para tratar el rechazo mediado por anticuerpos se basan en:

- ✓ la remoción o neutralización de alloanticuerpos con: plasmaféresis y/o inmunoadsorción;
- ✓ la inhibición de la proliferación de células B con: corticoides, RTX y Tymo;
- ✓ la inhibición de nuevos alloanticuerpos con Micofenolato Mofetil (MMF), inmunoglobulina G IV (IVIG);

- ✓ la supresión de la respuesta de células T con MMF, Tymo, inhibidores de calcineurina; ⁽⁴⁷⁾
- ✓ la apoptosis/ depleción de células del plasma con bortezomib. ^(5, 9, 37, 47)

3.2- Revisión bibliográfica sobre el uso de Bortezomib en rechazo agudo humoral de trasplante renal

En la búsqueda bibliográfica del uso de bortezomib en rechazo agudo humoral en pacientes trasplantados renales se localizó un total de 64 documentos. Se obtuvo el texto completo de todos ellos, de los cuales, 9 cumplieron con los criterios de inclusión prefijados.

En la Universidad de Cincinnati, Everly *et al.* trataron cinco trasplantados renales con AMR refractario y rechazo agudo celular concomitante con bortezomib a la dosis propuesta (1,3 mg/m²/dosis x 4 dosis) ⁽³⁵⁾ los autores encontraron que en cada caso ésta terapia provee una pronta reversión del rechazo celular y humoral, marcada y prolongada reducción en los niveles de DSA en todos los pacientes con mejoramiento de la función del implante renal y supresión del rechazo recurrente por al menos 6 meses. Los niveles de DSA inmunodominantes disminuyeron a más del 50% dentro de los 14 días y permanecieron suprimidos por más de 5 meses. ^(12, 35)

Por otra parte, Perry *et al.* utilizaron cuatro agentes inmunosupresores (rituximab, Tymo, IVIG y bortezomib) para determinar su habilidad en reducir las células plasmáticas de la médula ósea. La IVIG, el rituximab y la Tymo fallaron en inducir la apoptosis de las células plasmáticas y ni rituximab ni Tymo bloquearon la producción de anticuerpos. Sin embargo, el tratamiento con bortezomib condujo a apoptosis de la célula plasmática y bloqueo de la producción de anticuerpos *in vitro*. Dos trasplantados renales con AMR tratados con bortezomib, mostraron una marcada reducción de las células plasmáticas de la médula ósea *in vivo* y alteraciones persistentes en aloanticuerpos específicos. Hubo resolución de AMR y función renal normal al año pos trasplante. ⁽⁵³⁾

Sberro-Soussan *et al.* exploraron la eficacia *in vivo* de bortezomib como único agente de desensibilización en cuatro pacientes trasplantados renales

con AMR sub agudo y DSA persistente, luego de un año del trasplante. Los autores no observaron ningún descenso en los títulos de DSA luego de un ciclo de bortezomib. La falta del uso de un esteroide complementario, un componente crítico para la mejora del efecto pro-apoptótico de bortezomib se describió como una posible razón para lo observado.⁽⁵⁴⁾

En el estudio por Walsh *et al.* dos pacientes trasplantados con AMR, altos niveles de DSA y tinción positiva de C4d sobre la biopsia dos semanas luego del trasplante renal, se trataron con un régimen multi-días consistente en plasmaféresis con metilprednisolona y bortezomib con una dosis simple de rituximab. La racionalidad teórica de este protocolo fue que bortezomib podría objetivarse hacia la célula plasmática mientras que rituximab hacia la producción celular desde el pool de células B de memoria, y la plasmaféresis podría remover los anticuerpos, creando una demanda para incrementar la producción de anticuerpos y potenciar el efecto de inhibición proteosómica del BTB. Por aproximadamente 14 días luego del tratamiento, hubo rápida reversión del AMR y eliminación del DSA tal que la biopsia repetida mostró una débil marca de C4d en el capilar peritubular y un descenso de la deposición de C4d glomerular. Para el paciente 1, el DSA se mantuvo por debajo del umbral detectable por seis meses. Para el paciente 2, el DSA se mantuvo por debajo del umbral detectable por dos meses. La función renal volvió a ser excelente con proteínas urinarias normales a seis meses del diagnóstico de AMR.⁽⁵⁵⁾

El grupo de Flechner *et al.* informaron su experiencia con el uso de BTB en combinación con la IVIG para tratar AMR en 16 trasplantados renales y 4 trasplantados renal - otros órganos, con DSA de *novo* y evidencia histológica de AMR 19 meses post-trasplante. Los pacientes recibieron corticoesteroides intravenosos, y ciclos de dos semanas de plasmaféresis y bortezomib, seguido por IVIG 0,5mg/kg, una dosis diaria, por cuatro días. Los autores observaron que los pacientes con disfunción renal significativa mostraron una respuesta terapéutica reducida, sugiriendo que aquellos con AMR más severos quizá demuestren una

respuesta disminuida al régimen basado en bortezomib (en combinación con IVIG).⁽⁵⁶⁾

A su vez, Waiser *et al.* hicieron un estudio comparativo entre bortezomib y rituximab en el que trataron 10 pacientes trasplantados con AMR con un ciclo de bortezomib (1.3 mg/m² en los días 1, 4, 8, 11). Este grupo se comparó con un grupo control de 9 pacientes trasplantados tratados con una dosis simple de rituximab (500mg IV). Todos los pacientes recibieron plasmaféresis (por 6 días) + IVIG (30g). Los pacientes con AMR agudo recibieron además metilprednisolona (3 x 500mg IV). El seguimiento se efectuó por 18 meses. El grupo concluyó que el tratamiento del AMR con BTB en conjunción con la terapia estándar, fue parcialmente efectivo, mientras que la terapia con rituximab no resultó en una sobrevida del injerto a largo plazo.⁽¹⁰⁾

Tzvetanov *et al.* describieron una serie de tres pacientes trasplantados con cross match positivo que desarrollaron AMR temprano luego del trasplante renal. Se administró bortezomib como terapia de rescate luego de que los pacientes fueran refractarios a la terapia con plasmaféresis, IVIG y esplenectomía. Los tres pacientes respondieron con una recuperación de la función renal total.⁽⁵⁷⁾

Sureshkumar *et al.* informaron el tratamiento con bortezomib en dos trasplantados renales que desarrollaron AMR. Ambos pacientes recibieron terapia convencional junto con bortezomib. En ambos pacientes los títulos de DSA desaparecieron y hubo un mejoramiento de la función renal.⁽⁵⁸⁾

En Argentina, Cicora *et al.* (Instituto Gonnet de La Plata) describieron el uso de bortezomib para reducir ADS en 8 trasplantados renales, 7 de los cuales desarrolló AMR. Los pacientes recibieron bortezomib (1,3 mg/m²) los días 1, 4, 8 y 11. En un paciente se utilizó como monoterapia, y en 5 pacientes complementado con plasmaféresis, en un paciente con IVIG y, en otro con plasmaféresis + IVIG. En 6 pacientes hubo reversión total de los niveles de DSA a los 3 meses del Tx y al año del tratamiento 4 pacientes seguían sin anticuerpos.⁽⁵⁹⁾

A modo de resumen, se consignan en la Tabla 5 las dosis y esquemas de uso del bortezomib en el AMR del trasplante renal, conforme a lo descrito en los 9 trabajos antes señalados.

USO “OFF LABEL” DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

Tabla 5.1. Dosis, esquemas de utilización y resultados obtenidos en el uso “*off label*” de bortezomib en AMR renal entre 2009 y 2012.

Referencia ^a	Pacientes	Tratamiento convencional	Tratamiento de rescate	Resultados
Everly, M et al. 2009 ^(35, 12)	5 trasplantados renales (2 renal/páncreas y 3 trasplantados renales) con rechazo mixto	Terapia antihumoral estándar (plasmaféresis, IVIG, rATG)	Bortezomib 1.3 mg/m ² /dosis – 4ciclos	Rápida inversión del rechazo y reducción significativa de los niveles DSA.
Perry, D et al. 2009 ⁽⁵³⁾	2 trasplantados renales con AMR y cross-match positivo.	Plasmaféresis diaria e IVIG	Bortezomib 1.3 mg/m ² /dosis los días 1, 4, 8, 11.	Descenso de HLA aloespecíficos. Descenso en el número de células plasmáticas en médula ósea luego del tratamiento <i>in vivo</i> con bortezomib
Sberro-Soussan R et al. 2010 ⁽⁵⁴⁾	4 trasplantados renales con AMR sub-clínico acompañada por persistencia de DSA		Bortezomib 1.3 mg/m ² /dosis los días 1,4,8,y,11 como terapia única de desensibilización.	No hubo un descenso significativo en DSA dentro de los 150 días post-tratamiento. La falta del uso esteroide complementario, un componente crítico para la mejora del efecto pro-apoptótico de bortezomib fue descrito como una posible razón para ser observado.
Walsh, R et al. 2010 ⁽⁵⁵⁾	2 trasplantados renales de donantes vivos con AMR temprano	plasmaféresis inmediatamente antes de cada dosis de bortezomib y luego post-tratamiento los días 14, 16 y 18; metilprednisolona IV 30 minutos antes de cada dosis de bortezomib (100mg 1° y 2° dosis y 50mg 3°y4° dosis de bortezomib)	Bortezomib (1.3mg/m ²), luego rituximab (375mg/m ²); redosificación de bortezomib los días 4,8 y 11.	Eliminación de DSA remarcable por su prontitud y rapidez dentro de los diez días de iniciación de terapia con bortezomib
Flechner et al. 2010 ⁽⁵⁶⁾	16 trasplantados renales y 4 trasplantados renal - otros órganos con AMR agudo y crónico	Metilprednisolona (15 a 20mg/kg IV) dividido en tres dosis diarias de 500mg; plasmaféresis por cuatro sesiones (dos por semana) los días 1,4,8,11; IVIG 2g/kg (dividido en cuatro dosis de 0.5g/kg concluida plasmaféresis)	bortezomib IV (1,3mg/m ²) luego de cada plasmaféresis los días 1,4,8,11;	Observaron que pacientes con significativa disfunción renal mostraron una respuesta terapéutica reducida, sugiriendo que aquellos con AMR más severo quizá demuestren respuesta disminuida al régimen basado en bortezomib
Waiser et al 2012 ⁽¹⁰⁾	19 trasplantados renales con AMR- Estudio comparativo	Todos los pacientes recibieron plasmaféresis (x6) + IVIG (30g). Los pacientes con AMR	10 pacientes con bortezomib (1.3 mg/m ² días 1, 4, 8, 11); 9 pacientes tratados con un	el tratamiento del AMR con bortezomib en adición a la terapia estándar, fue parcialmente efectivo, mientras que la terapia con

USO “OFF LABEL” DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

Referencia ^a	Pacientes	Tratamiento convencional	Tratamiento de rescate	Resultados
		agudo recibieron adicionalmente metilprednisolona (3 x 500mg IV).	simple dosis de rituximab (500mg IV)	rituximab no resultó en una sobrevida del injerto a largo plazo
Tzvetanov <i>et al</i> 2012 ⁽⁵⁷⁾	3 pacientes trasplantados con cross match + que desarrollaron AMR temprano luego del trasplante renal	plasmaféresis, IVIG y esplenectomía	Bortezomib 1.3mg/m ² 3 o 4 dosis	Los tres pacientes respondieron con una recuperación de la función renal total.
Sureshkumar <i>et al</i> 2012 ⁽⁵⁸⁾	2 trasplantados renales que desarrollaron AMR	MP + plasmaféresis + IVIG 20g	Bortezomib 1.3mg/m ² días 1 (plasmaféresis + IVIG 20g + rituximab 375mg/m ²), 8 y 11 + plasmaféresis + MP	En ambos pacientes los títulos de DSA desaparecieron y hubo un mejoramiento de la función renal
Cicora <i>et al</i> 2013 ⁽⁵⁹⁾	8 trasplantados renales, de los cuales 7 desarrolló AMR	Bortezomib solo en un paciente, con plasmaféresis en cinco pacientes, con IVIG en un paciente y con plasmaféresis + IVIG en un paciente.	Los pacientes recibieron bortezomib (1,3 mg/m ²) los días 1, 4, 8 y 11	En 6 pacientes hubo reversión total de niveles de DSA los 3 meses del Tx y al año del tratamiento 4 pacientes seguían sin anticuerpos.

^a Las 9 referencias incluidas se seleccionaron sobre la base de los criterios de inclusión indicados en la Sección Materiales y Métodos.

Es de destacar que en los 9 artículos seleccionados se describen diferentes eventos adversos los cuales se consignan en la Tabla 5.2.

Tabla 5.2. Principales efectos adversos detectados en el uso “off label” de bortezomib.*

Sistema/Órgano MedDRA	Evento Adverso
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia Neutropenia Anemia Leucopenia Linfopenia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea Constipación Vómitos Dolor abdominal Dispepsia
Trastornos del Sistema Nervioso	Neuropatía periférica Neuralgia

USO “OFF LABEL” DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

Sistema/Órgano MedDRA	Evento Adverso
	Mareos Dolor de cabeza Parestesia
Trastornos generales y del sitio de administración	Pirexia Fatiga Astenia Edema periférico
Infecciones e infestaciones	Neumonía Herpes Zoster Bronquitis Nasofaringitis Infección del tracto urinario Infección respiratoria baja Shock séptico
Trastornos musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Dolor de espalda Dolor de la extremidades Dolor óseo Artralgia
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia Hipocalcemia Hipercalcemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash Prurito
Trastornos respiratorios, Torácicos y del Mediastino	Tos Disnea
Trastornos psiquiátricos	Insomnio
Trastornos vasculares	Hipertensión Hipotensión
Otros	Conjuntivitis diarrea + deshidratación hiperamilasemia Muerte

*Citas: 10, 12, 34, 50, 53-58

3.3- Descripción del Caso clínico:

A continuación se presenta el caso clínico de un paciente con diagnóstico de AMR, así como las medidas generales de manejo, y la terapia utilizada:

USO “OFF LABEL” DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

Paciente masculino de 40 años con diagnóstico (Dx) de Insuficiencia Renal Crónica terminal secundaria a nefropatía por reflujo y 11 años de hemodiálisis. Presenta como antecedentes patológicos previos, hiperparatiroidismo secundario, neuropatía periférica urémica. Es internado para Trasplante (Tx) renal bilateral.

Día 0: Recibió Tx renal de donante cadavérico pediátrico en bloque, el 04/01/2011. Se realizó la búsqueda de anticuerpos preformados contra los linfocitos del donante (Cross match), siendo negativo. Recibió tratamiento inmunosupresor con esteroides, tacrolimus y micofenolato mofetil (Tabla 6).

Tabla 6. Régimen inmunosupresor de mantenimiento según Protocolo Inmunosupresor de la Unidad de Trasplante Vélez Sarsfield N°2 (Donante Cadavérico Moderado Riesgo (B)**)

Medicamento	Dosis	Pauta de tratamiento
Metilprednisolona IV	500mg/día	0,1,2 días pos Tx*
Prednisona comp.	60mg/día	Desde día 3 pos Tx*, reduciendo la dosis a 5mg/día al mes 4
Tacrolimus	0.1mg/kg	c/12 hs
Micofenolato Mofetil	1,44g/día	c/12 hs

*Tx: trasplante. IV: intravenosa. Comp: comprimido

**Pacientes con buena compatibilidad HLA donante receptor, receptores de un primer trasplante.

Día 11: Recibió el alta hospitalaria con creatinina sérica (Cr): 1,30mg/dl.

Día 64: Reingresó por deterioro importante de la función renal con hematuria y dolor en el sitio del implante. Se sospechó de un posible rechazo del órgano trasplantado, que luego se confirmó mediante biopsia (Bx) del injerto que informó, según clasificación histopatológica de Banff '97⁽¹³⁾, Rechazo Agudo mixto celular grado IIA con C4d (+) en capilares peritubulares. Se le diagnosticó pielonefritis del injerto, siendo el urocultivo (+) por *Klepsiella Sp.* para lo que se indicó imipenem 500mg durante 10 días.

Comenzó con el protocolo anti-rechazo (Tabla 7) consistente en pulsos de metilprednisolona durante 3 días, y recibió el alta hospitalaria.

Día 81: Ingresó con nuevo deterioro agudo, debido a la tendencia del aumento del valor del Cr sérica, se administró Timoglobulina como parte del protocolo

USO “OFF LABEL” DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

anti-rechazo ^(46, 60) Timoglobulina debió ser suspendida en la tercera dosis porque el paciente manifestó una leucopenia grave. El valor de Cr sérica llegó a 4,2 mg/dl y presentó una emergencia hipertensiva (220/120mmHg) por lo que requirió internación en Unidad de Terapia Intensiva con uso de vasodilatadores IV (nitroglicerina); Cuando descendió la tensión arterial y se realizó la segunda Bx que informó persistencia de rechazo agudo celular moderado grado IIA y C4d (+) en capilares peritubulares y glomerulares. Continuó tratamiento para rechazo humoral agudo con IVIG + Plasmaféresis cada 2 días (5 dosis en total). No hubo descenso del valor de Cr sérica, y se administró una dosis de rituximab.

Día 108: Debido a que el paciente fue refractario a la terapia convencional anti-rechazo, se aplicó la primera dosis de bortezomib + IVIG + PP, logrando un descenso del valor de Cr: 3.01 y recibió el alta hospitalaria.

Día 114: El paciente fue hospitalizado nuevamente por una neumonía bilateral, que se resolvió con Anfotericina B-Piperaciclina tazobactam EV por 10 días. Se retrasó el tratamiento de las tres dosis de bortezomib faltantes.

Día 217: Una vez que se completó el ciclo (4 dosis) de bortezomib, el paciente presentó descenso progresivo del valor de Cr 1.5mg/dl no requiriendo hemodiálisis.

Día 365: Una nueva Bx del injerto indicó que no hay signos de rechazo agudo celular y C4d (-) y se mantiene el valor de Cr 1,47 mg/dl.

Tabla 7. Tratamiento del rechazo agudo utilizado en el paciente trasplantado

Medicación anti-rechazo	Dosis	Duración del tratamiento	Observaciones	Valores de Cr (mg/dl)
Metilprednisolona IV	500mg c/12hs	3 días	-----	
Timoglobulina	0,5 mg/kg/día	Primer ciclo: 4° día suspende por leucopenia severa. Segundo ciclo: buena tolerancia.	Respuesta parcial, persistió con deterioro de la función renal. Alta hospitalaria voluntaria	2.9

USO "OFF LABEL" DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

Medicación anti-rechazo	Dosis	Duración del tratamiento	Observaciones	Valores de Cr (mg/dl)
Inmunoglobulina G IV + PLASMAFÉRESIS	500mg/kg	2 ciclos de 5 días c/u	Respuesta escasa – requirió hemodiálisis	3.5
Rituximab	375mg/m ²		Sin mejoría	
Bortezomib	1,3mg/m ² por semana	4 semanas	Neumonía por hongos retrasa tratamiento, recibe Anfotericina B- Piperacilina tazobactam. Completa esquema de 4 dosis de bortezomib, buena tolerancia	1.2

IV: Intravenosa. Cr: Creatinina. PLASMAFÉRESIS: Plasmaféresis. IGIV: Inmunoglobulina G IV

La Fig. 2. describe las intervenciones realizadas en el paciente a partir del diagnóstico de rechazo agudo mixto.

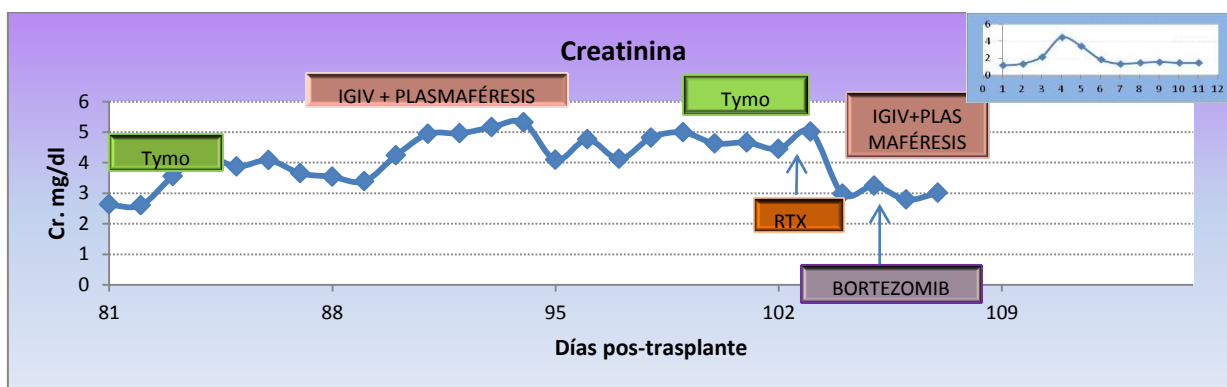


Fig. 2. Niveles de creatinina sérica (mg/dl) en el paciente trasplantado durante la terapia anti-rechazo. La figura insertada muestra los niveles de creatinina durante el período de seguimiento

Con respecto a la sobrevida del injerto, una vez que se completó el ciclo (4 dosis) de bortezomib, el paciente presentó descenso progresivo del valor de Cr 1.5mg/dl no requiriendo hemodiálisis.

Una nueva Bx del injerto indicó que no hay signos de rechazo agudo celular y C4d (-) y se mantiene el valor de Cr 1,47 mg/dl. El paciente seleccionado revirtió la situación de AMR luego del tratamiento con bortezomib.

Se realizó el análisis de los datos que se registraron en las planillas 1 y 2 para describir el caso de un paciente internado por que presentó Rechazo Agudo mixto celular grado IIA con componente de Rechazo Humoral agregado y C4d (+) en capilares peritubulares y fue refractario a la terapia convencional anti-rechazo por lo que recibió en forma “*off label*” bortezomib.

La terapia anti-rechazo y de rescate del Tx renal fue en general bien tolerada por el paciente.

Los eventos adversos que presentó el paciente concuerdan con los descriptos por los trabajos analizados del uso de bortezomib en trasplante renal como terapia de rescate. Se listan a continuación: pielonefritis con deterioro de la función renal, hipertensión arterial, leucopenia grave, hematuria, trombosis venosa, dolor pre cordial, ansiedad, angustia, edema palpebral, hipotensión, anuria pos diálisis, edema en miembros inferiores, neumonía por hongos, empeoramiento de los síntomas de neuropatía periférica, disnea, orina de color verde esmeralda intenso.

El equipo médico no se involucró en la notificación de los eventos adversos, por lo que el farmacéutico confeccionó las planillas respectivas para ser enviadas al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

CAPITULO 4: Discusión

La intervención farmacéutica es toda actividad en la que el farmacéutico participa activamente en la toma de decisiones en la farmacoterapéutica de los pacientes y la evaluación de los resultados de ésta.

El farmacéutico, por ser el experto en medicamentos, debe asumir el rol de prevenir al paciente y colaborar con la efectividad de la farmacoterapia en equipo con el prescriptor, para asegurar resultados óptimos de los tratamientos. (18, 17)

Para la inmunosupresión primaria en el paciente trasplantado, se utilizó como fuente de datos el protocolo inmunosupresor Unidad de Trasplante Vélez Sarsfield N°2 (donante cadavérico moderado riesgo (B)) (Tabla 5), teniendo en cuenta que el tratamiento inmunosupresor debe ser individualizado buscando la sinergia inmunosupresora y el mejor perfil de seguridad, y debe adaptarse a las diferentes etapas del trasplante renal.

Para el tratamiento del rechazo agudo y la terapia de rescate para el trasplante renal, se realizó un análisis y se comparó la estrategia utilizada por la unidad de Trasplante con respecto a las utilizadas con las de las guías de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y las guías clínicas de la National Kidney Foundation.

Con respecto a los antecedentes de uso de Bortezomib en rechazo agudo humoral del trasplante renal, se encontró que en nuestro país existe poca documentación que avale su uso de manera razonable, y al uso “*off label*” de medicamentos en general. (16)

A pesar de ser el uso “*off label*” de medicamentos una práctica legal, implica mayores responsabilidades, principalmente legales, para el prescriptor, sobre todo ante la aparición de un evento adverso; por lo tanto, es fundamental que el mismo respalde su accionar con bibliografía científica, validada que evalúe la utilidad del uso “*off label*” del medicamento seleccionado. (18)

Sin embargo, se debería considerar que puede haber situaciones en las que el uso “*off label*” puede ser una alternativa terapéutica más efectiva y/o segura que la alternativa terapéutica autorizada. (18)

El bortezomib ha sido usado en forma “*off label*” en trasplante renal desde el año 2005 para reducir los Anticuerpos Donante-específicos (en inglés DSA) en pacientes altamente sensibilizados y en terapia adjunta para rechazo mediado por anticuerpos.⁽⁴⁾

Durante la búsqueda de las características de los medicamentos utilizados para el tratamiento del AMR, se encontró que además del bortezomib, otros medicamentos se utilizaron fuera de indicación: IVIG y el rituximab. Ambos se encuentran incluidos en los protocolos establecidos para tratar el AMR.

En el paciente, cuyo caso clínico se describió, se encontró que:

- 1) A pesar del uso de trimetoprima-sulfametoxazol como medida de profilaxis para la prevención de infecciones oportunistas, el paciente presentó una infección producida por *Klebsiella sp* que llevó al diagnóstico de pielonefritis seguida del deterioro de la función del injerto. Se ha descrito que la incidencia de episodios infecciosos podría estar directamente relacionado con la dosis de inmunosupresión utilizada.⁽⁴⁸⁾ Infecciones bacterianas en pacientes receptores de trasplante renal y reno-páncreas con alta incidencia de microorganismos multirresistentes.
- 2) Debe tenerse en cuenta que además de algunas condiciones clínicas propias del paciente trasplantado, pueden ser causa de hipertensión arterial, el efecto sinérgico de los medicamentos utilizados en el protocolo de inmunosupresión primaria, tal es el caso de los esteroides y tacrolimus.
- 3) Otro ejemplo de evento adverso producido por sinergismo de la terapia para el rechazo agudo del injerto es el caso de la leucopenia, alteración hematológica que pudo, en el paciente, deberse a la asociación de micofenolato mofetil con la globulina antitimocito. Timoglobulina tuvo que ser suspendida en la cuarta dosis del primer ciclo, debido a que el paciente presentó leucopenia severa. El segundo ciclo de 5 dosis de Timoglobulina fue bien tolerado.
- 4) El paciente presentó neumonía producida por hongos que retrasó el esquema propuesto inicialmente para bortezomib (1.3 mg/m²/dosis

los días 1, 4, 8, y 11). No es excepcional que haya presentado el paciente más de un agente patógeno, esto puede deberse a los múltiples bolos de esteroides y la inmunoglobulina antitimocito.

- 5) Durante la terapia de rescate con bortezomib, hubo un empeoramiento de una condición pre-existente en el paciente, la neuropatía periférica. También se presentó un episodio con color anormal en la orina: verde esmeralda intenso. Mediante entrevistas llevadas a cabo por parte del equipo médico al paciente, se detectó automedicación con un complejo multivitamínico.

Debido a la complejidad de la patología de base, de los medicamentos inmunosupresores administrados y, la condición de polimedicación a la que el paciente es expuesto, cabe la posibilidad de un número elevado de reacciones adversas a los medicamentos (RAMs) que no pueden ser imputadas a una sola terapia, como así también reacciones adversas que no son informadas o registradas en la historia clínica, por parte del equipo de salud.

La información recopilada podría servir de base para la elaboración de un formulario farmacoterapéutico de la Unidad de Trasplante Renal, ya que la misma no cuenta con uno propio. Eso requeriría un trabajo interdisciplinario y obtener el apoyo del equipo médico, consultándolos desde una etapa inicial y discutiendo con ellos los criterios a ser utilizados para seleccionar los medicamentos a ser incluidos

Cabe señalar que en la Unidad de Trasplante, por ser pacientes tratados en forma ambulatoria y dado que no se dispone de espacio físico, la medicación es dispensada por el médico prescriptor en el momento de la consulta. Aun así el farmacéutico analizó las prescripciones realizadas por parte del equipo médico de modo de que las pautas posológicas y las formas farmacéuticas sean las adecuadas, que se prevengan las interacciones medicamentosas y evitar las reacciones adversas prevenibles mediante acciones de farmacovigilancia y ejerciendo el rol de defensor del paciente y de información de la especialidad medicinal.

CAPITULO 5: Conclusiones

Se realizó una búsqueda bibliográfica para recopilar información relevante, pertinente y actualizada de los medicamentos utilizados en la terapia de mantenimiento, y del rechazo agudo del trasplante renal, como así también en la terapia de rescate cuando el paciente es refractario a la terapia convencional.

Los protocolos clínicos de inmunosupresión utilizados en la Unidad de Trasplante de la Clínica Privada Vélez Sarsfield se adaptan a los propuestos en guías internacionales y el conocimiento de los medicamentos utilizados permitió el asesoramiento al equipo médico acerca de las propiedades farmacológicas y la información disponible sobre su eficacia y la detección de los eventos adversos, independientemente de su frecuencia, las que fueron tenidas en cuenta por el equipo médico para decidir la mejor alternativa terapéutica e individualizar el tratamiento farmacológico.

Para el tratamiento del rechazo agudo y la terapia de rescate para el trasplante renal la estrategia utilizada coincide con las de las guías de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y las guías clínicas de la National Kidney Foundation.

Además, se llevó a cabo una revisión bibliográfica del uso de bortezomib en rechazo agudo humoral de trasplante renal y se efectuó el seguimiento de un paciente con Tx renal de donante cadavérico pediátrico en bloque.

El seguimiento farmacoterapéutico llevado a cabo al paciente trasplantado, permitió establecer que éste caso concuerda con resultados en el mejoramiento de la función renal reportados en otras publicaciones.

Se propuso al equipo médico la posibilidad de implementar un programa de Farmacovigilancia intensivo que realice un estricto seguimiento integral del paciente en la etapa postrasplante en forma sistemática y que permita promover el uso seguro y racional de los mismos. Dicha propuesta farmacéutica fue aceptada por el equipo médico.

La evidencia disponible sobre bortezomib es aún muy limitada, tanto en términos de variables clínicas medidas en los ensayos, como en duración del seguimiento y número de pacientes en los cuales ha sido evaluado. Por lo tanto, no se pueden sacar conclusiones firmes sobre la seguridad y eficacia de bortezomib como terapia de rescate en AMR del trasplante renal refractario al tratamiento convencional, pues faltan estudios sobre la supervivencia a largo plazo, que se enfoquen en la sobrevida y de mayores dimensiones; que permitan evaluar racionalmente la utilidad de bortezomib para tal indicación. Sin embargo, el uso de bortezomib fue un recurso de apoyo importante para el paciente que presentó AMR del trasplante renal, considerando la duración del efecto sobre la sobrevida del injerto.

La evaluación de causalidad de los eventos adversos encontrados durante el seguimiento de la farmacoterapia del paciente trasplantado excede a los objetivos del presente trabajo y por lo tanto, serán realizados posteriormente.

CAPITULO 6: Bibliografía

1. De-Leo-Cervantes C. Pruebas de Histocompatibilidad en el Programa de Trasplantes. *Rev. invest. clín.* 200; 57 (2): 142-146
2. Defelitto J, Cariello A H. *Cirugía: Bases Clínicas y Terapéuticas.* Facultad de Ciencias Médicas. La Plata. 2013.
3. López-Montenegro MA, Porta Oltra B, Jiménez Torrez NV, Pallardó Mateu L. Predicción de riesgo de rechazo agudo en pacientes con trasplante renal. *Farmacía Hospitalaria.* 2009 Julio-Agosto; 33(4): 194-201
4. Raghavan R1, Jeroudi A, Achkar K, Gaber AO, Patel SJ, Abdellatif A. Bortezomib in Kidney Transplantation. *J Transplant.* 2010 September.
5. Pascual MA, Crespo M, Tolkoff-Rubin N. Progress in understanding humoral rejection in kidney transplantation: implications for patient management. *Nefrología.* 2001; 21(4): 327-331
6. Mosquera Reboredo JM, Vázquez ME. Criterios Diagnósticos de Rechazo mediado por Anticuerpos en el Trasplante Renal. *Nefrología.* 2011; 31(4): 382-391.
7. Lucas JG, Co JP, Nwaogwugwo UT, Dosani I, Sureshkumar KK. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2011 March; 12(4):579-592.
8. Crespo M. Tesis: Estudio De La Respuesta Inmune Humoral Post-Trasplante Renal: “Rechazo Agudo Humoral”. Universitat de Barcelona. 2002.
9. Rowshani AT, Bemelman FJ, Lardy NM, Ten Bergue IJ. Humoral immunity in renal transplantation: clinical significance and therapeutic approach. *Clin Transplant.* 2008 November/December; 22(6): 689–699
10. Waiser J, Budde K, Schütz M, Liefeldt L, Rudolph B, Schönemann C, et al. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(3): 1246-1251.
11. Arias Rodriguez M. *Rechazo Humoral.* Biblioteca de Trasplantes Siglo XXI. Drug Pharma. Madrid: 2006.
12. Durrbach A., Francois H., Beaudreuil S., Jacquet A. and Charpentier B. Advances in immunosuppression for renal transplantation. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010; 6: 160-167.

USO "OFF LABEL" DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

13. Racussen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, et al. Antibody-Mediated Rejection Criteria- an Addition to the Banff'97 Classification of renal Allograft Rejection. *Am J Transplant*. 2003; 3 (6): 708-714.
14. Martín P, Errasti P. Trasplante renal. 2006. *An Sist Sanit Navarr*. 2006; 29 (supl. 2): 79-92
15. Troncoso C. P. Trasplante renal. Acceso 28/12/2014. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/63767118/Transplante-Renal-PDF#scribd>
16. Cañas M. La Promoción de medicamentos para indicaciones no aprobadas ("off label"). La desinformación a la orden del día. 2º Informe de Investigación. Instituto de estudios Sobre Políticas de Salud. Fundación Femeba; 2010. Reporte No. 3.
17. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Statement on the Use of Medications for Unlabeled Uses. *Am J Health Syst Pharm*. 1992 August 1; 49(8): 2006-2008
18. Real JP, Palchik V, Salamano M, Traverso M.L, Palma S.D. Off-label use of medicines in Argentina. Who wins and who loses? *Pharmaceuticals Policy and Law*. 2012 February; 14(2-4): 209–222
19. Stafford RS. Regulating Off-Label Drug Use-Rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med*. 2008 April; 358: 1427-1429
20. Covalada PMF. Tesis: Uso de Psicofarmacos fuera de las indicaciones aprobadas en una Entidad Promotora de Salud de Bogotá. Universidad Nacional de Colombia. 2012
21. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. *Arch Intern Med*. 2006 May; 166(9): 1021-1026
22. Pinto ME. A propósito de casos de Fraude en la Industria Farmacéutica. *Rev Peru Med Exp y Salud Pública*. 2013 Enero; 30(1): 142-758
23. Giglio DN, Malozowski S. Prescripciones Fuera de Prospecto. *Arch Argent Pediatr*. 2004; 102(2): 121-124
24. FDA. Food and Drug Administration. [En Línea] Acceso 15/01/14. Disponible en: <http://www.fda.gov>.
25. EMA. European Medicines Agency. [En Línea] Acceso 12/11/13. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003764.pdf.

USO “OFF LABEL” DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

26. ANVISA. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. [En Línea] Acceso 16/01/2014. Disponible en:
http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm.
27. AEMPS. Gobierno de España. [En Línea] Acceso 14/11/2013. Disponible en:
<http://www.boe.es>.
28. Cortesi MC. Uso off label y contraindicado de medicamentos: cuestiones éticas y responsabilidad profesional. Farma y Salud. [En Línea] Acceso 18/07/2013. Disponible en: <http://farmaysalud.blogspot.com.ar/2013/04/uso-off-label-y-contraindicado>
29. Poder Ejecutivo Nacional. Infoleg. [En Línea] Acceso 12/11/1013. Disponible en: <http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=19429>.
30. Salud Pública Ley 26.529. Infoleg. [En Línea] Acceso 12/11/2013. Disponible en: <http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/160000-164999/160432/norma.htm>.
31. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Anmat Informa. [En Línea] Acceso 16/01/2014. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Publicaciones/Boletines/Profesionales/Boleprof_Abril_1996.pdf.
32. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Boletín para consumidores. [En Línea] Acceso 16/01/2014. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/Publicaciones/Boletines/Consumidores/BoletinConsumidor es15.pdf>.
33. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición N°5358/2012. Preguntas Frecuentes. [En Línea] Acceso 18/07/2014. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/buenas_practicas.asp.
34. ANMAT. Farmacovigilancia. [En Línea] Acceso 16/01/2014. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Guia_BPF.pdf.
35. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, Brailey P, Arend LJ, Alloway RR, et al. Proteasome Inhibition Reduces Donor-Specific Antibody Levels. Transplant proc. 2009; Jan-Feb 41(1): 105-107
36. Sadaka B, Alloway RR, Woodle ES. Clinical and investigational use of proteasome inhibitors for transplant rejection. Expert Opin Investig Drugs. 2011 Nov.; 20(11): p. 1535-1542
37. Woodle ES, Alloway RR, Girnita A. Proteasome inhibitor treatment of antibody-mediated allograft rejection. Curr Opin Organ Transplant. 2011 Aug; 16(4): 434–438

38. ANMAT. <http://www.anmat.gov.ar>. [En Línea] Acceso 20/01/2014. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/prospectos/JANSSEN-CILAG/DISPO_6017-12_C51503.PDF.
39. Pub Med.gov. US National Library of Medicine National Institutes of Health Pub Chem Compound Database. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound/?term=bortezomib>
40. Guthoff M, Schmid-Horch B, Weisel KC, Häring HU. Proteasome inhibition by bortezomib: Effect on HLA-antibody levels and specificity in sensitized patients awaiting renal allograft transplantation. *Transpl Immunol*. 2012 Jun; 16(4): 171–175
41. Morrow WR, Frazier EA, Mahle WT, Harville TO, Pye SE, Knetch KR, et al. Rapid reduction in donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies and reversal of antibody-mediated rejection with bortezomib in pediatric heart transplant patients. *Transplantation*. 2012 Feb 15; 93(3): 319-324
42. Alfabetá. Manual Farmacoterápéutico on line. [En Línea] Acceso 02/07/2014. Disponible en: <http://www.alfabeta.net/vad/index-ar.jsp>.
43. Avendaño HL. *Nefrología Clínica*. 3^{er} Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009.
44. Sweetman SC. *Martindale*. 36th Ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
45. INCUCAI. INCUCAI. [En Línea] Acceso 07/07/2014. Disponible en: <http://www.incucai.gov.ar/index.php/pacientes/hacia-el-trasplante/distribucion-de-organos#distribución-de-órganos-renal>.
46. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004 Dec.23; 351(26): 2715-2729
47. Racusen LC, Haas M. Antibody-Mediated Rejection in Renal Allografts: Lessons from Pathology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 May; 1(3): p. 415-420
48. Morales Cerdán JM, Belamonte AA, Salinas OS, Micas SD. Sociedad Española de Nefrología. [En Línea] Acceso 03/04/2014. Disponible en: <http://senefro.org/modules.php?name=webstructure&idsectionXX=2&idwebstructure>
49. López FR. Tesis: Factores pronósticos que influyen en la supervivencia del injerto renal a largo plazo en la Región de Murcia. Universidad de Murcia. 2013
50. Montoya GCJ, Sorensen RU. Lecciones sobre el uso de Gammaglobulina Humana Endovenosa. Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias. [En Línea]

USO “OFF LABEL” DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

Acceso 09/07/2014. Disponible en: <http://www.lagid.lsuhsu.edu/tratamientos/971-010.htm>

51. Nigos G, Arora S, Perineesha N, Hussain SM, Marcus RM, Ko TY, et al. Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Experience With a Bortezomib-Based Regimen. *Exp and Clin Transplant*. 2012 Dec; 10(6): 609-613
52. Sánchez Corsa MC. Tesis: Estudio comparativo de las monodosis de 0,5 mg/kg y 1 mg/kg de daclizumab para evitar el rechazo agudo celular en trasplante renal. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. México 2010.
53. Perry DK, Burns JM, Pollinger HS, Amiot BP, Gloor JM, Gores GJ, et al. Proteasome Inhibition Causes Apoptosis of Normal Human Plasma Cells Preventing Alloantibody Production. *Am J Transplant*. 2009 Jan; 9(1): 201-209
54. Sberro-Soussan R, Juber J, Suberbielle-Boissel C, Candon S, Martínez F, Snanoudj R, et al. Bortezomib as the Sole Post-Renal Transplantation Desensitization Agent Does Not Decrease Donor-Specific Anti-HLA Antibodies. *Am J Transplant*. 2010 March; 10(3): 681–686
55. Walsh RC, Jason J. Everly , Paul Brailey , Adele H. Rike , Lois J. Arend , Gautham Mogilishetty , et al. Proteasome Inhibitor-Based Primary Therapy for Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection. *Transplantation*. 2010 Feb 15; 89(3): 277-284
56. Flechner SM, Fatica R, Askar M, Stephany BR, Poggio E, Koo A, et al. The Role of Proteasome Inhibition With Bortezomib in the Treatment of Antibody-Mediated Rejection After Kidney-Only or Kidney-Combined Organ Transplantation. *Transplantation*. 2010; 90: 1486–1492
57. Tzevetanov I, Spaggiari M, Joseph J, Jeon H, Thielke J, Oberholzer J, et al. The Use of Bortezomib as a Rescue Treatment for Acute Antibody-Mediated Rejection: Report of Three Cases and Review of Literature. *Transplant Proc*. 2012 Dec; 44(10): 2971-2975
58. Sureshkumar KK, Hussain SM, Marcus RJ, Ko TY, Khan AS, Tom K, et al. Proteasome Inhibition with bortezomib: an effective therapy for severe antibody mediated rejection after renal transplantation. *Clin Nephrol*. 2012 March; 77(3): 246-253
59. Cicora F, Paz M, Mos F, Roberti J. Use od bortezomib to treat anti-HLA antibodies in renal trasnplant patients: A single-center experience. *Transpl Immunol*. 2013 Dec; 29(1-4): 7-10
60. National Kidney Foundation. KDOQI. Managing Kidney Transplant Recipients. [En Línea] Disponible en: <http://www.kidney.org>

CAPITULO 7: Anexos

7.1- Anexo 1: Función renal

En el presente anexo se describen las características generales de la función renal que indican el correcto funcionamiento del órgano.

Función renal

1.1- Conceptos generales

La misión fundamental del riñón es estabilizar el volumen y las características fisicoquímicas del líquido extracelular, e indirectamente, del intracelular mediante la formación de orina. De hecho, la cantidad y composición de la orina dependen del equilibrio entre la ingesta y la eliminación extrarrenal de agua y electrolitos, así como de la presencia de metabolitos endógenos (urea, creatinina, hidrogeniones) y exógenos que no le resultan al organismo de ninguna utilidad. Esto se realiza mediante dos procesos fundamentales: la formación de un gran volumen de ultrafiltrado de líquido extracelular, entre 150 y 180 l/día, y el posterior tratamiento selectivo de este filtrado. Este procesamiento condiciona la conservación de, aproximadamente, el 99% del agua filtrada permitiendo la excreción de solo 1-2 litro diarios.

El flujo sanguíneo renal y su regulación: El riñón humano normal recibe un flujo sanguíneo renal (FSR) de alrededor de 1200 ml/min, lo que para un hematocrito del 45% corresponde a 660 ml/min de FPR. Esto se debe a la existencia de una red vascular con una resistencia relativamente baja, cuyos componentes se sitúan a lo largo del recorrido de la sangre a través del riñón.

Autorregulación del flujo sanguíneo renal: La respuesta adaptativa frente a los cambios de presión arterial, se produce, fundamentalmente en las arteriolas aferentes, lo que permite que la presión en el interior de los capilares glomerulares se mantenga constante y que, por lo tanto, los cambios de la presión arterial afecten sólo mínimamente la filtración glomerular. Esta propiedad denominada autorregulación, es operativa dentro de unos márgenes de presión arterial, que en el hombre oscilan entre 80 y 140 mm HG.

Medida de la filtración glomerular (FG): Para medir la FG se utiliza más frecuentemente en la clínica el aclaramiento de una sustancia endógena, la creatinina, que se produce continuamente por el metabolismo del músculo esquelético y cuyos niveles se mantienen relativamente constantes durante intervalos cortos de tiempos. Como su eliminación es casi exclusivamente renal, el aumento de los niveles plasmáticos de creatinina en plasma indica con gran probabilidad una disminución de la FG.

1.2- Composición de la orina normal

El riñón contribuye al mantenimiento homeostático del medio interno, con la producción ininterrumpida de una orina cuantitativa y cualitativamente muy variable. En condiciones fisiológicas puede considerarse normal un volumen urinario diario entre 500 y 2000 mL, diuresis que, generalmente, se elimina en tres a seis micciones de 150 a 300 mL.

Entre la enorme variedad de sustancias disueltas en la orina, de las que se conocen unas 600 con sus valores normales de eliminación diaria y en su mayoría procedentes del metabolismo de los diferentes órganos y tejidos, menos del 10% tienen interés diagnóstico y menos del 1% se utilizan en el estudio de la función renal, referidas siempre a orina de 24 horas:

- Creatinina: 800 - 1500mg (relación directa con la masa muscular).
- Urea: 15- 40g (relación directa con las proteínas ingeridas).
- Sodio: 3 - 6g (prácticamente igual a la ingesta).
- Potasio: 2 – 3g (Prácticamente igual a la cantidad ingerida).
- Cloro: 5 – 10g (prácticamente igual a la ingesta).
- Calcio: 150- 250mg (fracción del total ingerido y resto por las heces).
- Fósforo 400 – 1000mg (fracción del total ingerido y resto por las heces).
- Albúmina: < 20mg.

La presencia en la orina de estructuras organizadas, conocidas como elementos formes y clasificados como células (bacterias, hematíes, leucocitos y células descamativas), cilindros (hialinos) y algunos cristales de origen endógeno (ácido úrico, oxalato cálcico, fosfatos), si se encuentran en muy pequeña proporción, se pueden considerar como un hallazgo normal.

1.3- Características físicas de la orina

En condiciones normales, la orina es de color amarillo, más claro o más oscuro según las concentraciones de urocromo. La orina normalmente es transparente pero puede volverse turbia si aumenta la concentración de cualquier partícula.

Densidad: la forma más habitual de estimar la densidad urinaria es mediante la tira reactiva.

pH: se suele medir mediante tiras reactivas. El pH urinario suele estar por debajo de 5 como consecuencia de la excreción neta de ácido diaria.

Hemoglobina: se detecta con tira reactiva produciendo una coloración verdosa.

Glucosa: la presencia de glucosa se estudia con tiras reactivas. Si se precisa cuantificar la glucosuria en orina de forma precisa hay que recurrir a métodos enzimáticos.

Leucocitoesterasa: se detectan leucocitos en orina con las tiras de orina. La positividad sugiere la presencia de infección o procesos inflamatorios a nivel renal o de la vía urinaria.

Nitritos: las tiras detectan presencia de bacterias (enterobacterias) capaces de reducir nitratos a nitritos.

Cetonas: se detectan con las tiras de orina.

1.4- Valoración de la función renal: Incluye lo siguiente

- Medida de la filtración glomerular (FG)
- Medida de la concentración plasmática de creatinina (Cr)
- Medida de la concentración de urea (U)
- Determinación de las concentraciones de iones en plasma y orina
- Análisis de osmolaridad plasmática y urinaria
- Valoración del equilibrio ácido-base plasmático
- Proteínas totales, proteinograma plasmáticos y proteinuria
- Hemograma, calcemia, fosforemia y fosfatasa alcalina
- Urianálisis, sedimento y cultivo de orina

PRUEBA	VALOR NORMAL
Filtración glomerular (ml/min/1.73m ²)	Hombre 124 ± 25 Mujer 119 ± 13
Aclaramiento de creatinina	90 - 130

USO “OFF LABEL” DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

(ml/min/1.73m ²)	
Creatinina sérica (mg/dl)	0.5 – 1.1
Aclaramiento de urea (ml/min/1.73m ²)	60 - 100
Urea sérica	5 - 50
Cistatina C (mg/l)	< 0.96
Densidad urinaria (12 h sin líquidos)	>1025
Osmolaridad urinaria (tras 12 h sin líquidos)	>800
U/P osmolar	>3.1

1.5- Enfermedad Renal

Las formas de presentación de la enfermedad renal y sus síntomas son múltiples.

Síntomas Locales	Trastornos de la micción	Disuria Frecuencia
	Variaciones en la fuerza y el volumen del flujo urinario	
	Dolor renal o de vías	
	Alteraciones en el volumen de la orina	Poliuria Oliguria Anuria
	Alteraciones en el aspecto de la orina	Hematuria Proteinuria Litiasis Neumaturia
Síntomas generales	Edema	Localización periorbital por las mañanas, extremidades inferiores la final del día

USO “OFF LABEL” DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

	Síntomas de IR	Primer estadio: Reducción de tasa de FG 50%
		Segundo estadio: FG de más de un tercio, Elevación de urea y creatinina en sangre, Poliuria y nicturia Anemia
		Tercer estadio: Menos de un tercio de FG Alteraciones bioquímicas francas Astenia, falta de apetito, náuseas, vómitos, prurito, etc.
		Cuarto estadio: Menos del 10% de función Más tarde: dolor de cabeza, palpitaciones, fatiga ante esfuerzo menor.
	Síntomas de Hipertensión Arterial	Fase inicial: medir presión arterial

1.5.1- Estudio microscópico del sedimento urinario

Es una parte esencial del estudio de la enfermedad renal. En el estudio del sedimento podemos encontrar células, lípidos, cilindros, cristales, microorganismos, etc.

Hematuria: en condiciones normales los hematíes eliminados por la orina están en muy pequeña proporción. Se considera normal la presencia de 1 a 3 hematíes por campo de 400 aumentos, lo que equivale a una eliminación de unos 1000 hematíes por ml de orina. La aparición de cifras anormales elevadas de hematíes en la orina, se conoce como hematuria microscópica y se ha demostrado en estudios epidemiológicos que es un signo precoz de neoplasia del tracto urinario.

Leucocituria: los neutrófilos son los leucocitos que se encuentran con mayor frecuencia en la orina, detectándose en condiciones normales hasta 1 – 3 leucocitos por campo de 400 aumentos. Su presencia en la orina sugiere infección del tracto urinario superior o inferior, orina contaminada por secreciones genitales, glomerulonefritis, nefritis intersticiales, sarcoidosis, infecciones por *legionella* y *leptospira* y en infecciones tuberculosas. La detección de eosinófilos por encima del 1% sugiere la posibilidad de que el

paciente presenta una nefritis intersticial alérgica, enfermedad ateroembólica, prostatitis o vasculitis. Ocasionalmente se pueden detectar en orina linfocitos (como marcador del rechazo agudo del trasplante) o macrófagos, aunque su valor diagnóstico no está aclarado.

Otras células: se pueden detectar células del epitelio tubular renal: células decoy, células uroteliales, células escamosas.

Bacteriuria: la orina en condiciones normales es estéril.

Lipiduria: los lípidos se encuentran en orina en forma de gotas amarillo-traslúcidas redondeadas y de diferentes tamaños. Los lípidos se ven en la orina de los pacientes con proteinuria importante y en esfingolipidosis.

Cilindros: son los únicos elementos formes presentes en la orina que proceden exclusivamente del parénquima renal. Algunos de ellos pueden aparecer en individuos sanos, mientras que otros son indicativos de patología renal.

Cristales: pueden ser un hallazgo normal de la orina o ser indicadores de procesos patológicos.

Proteinuria: en adultos, la proteinuria fisiológica no supera los 150mg diarios de los que aproximadamente el 10mg corresponden a albúmina.

1.5.2- Biopsia renal:

La técnica de biopsia renal percutánea es un método de estudio insustituible de las enfermedades renales que ha llevado a su clasificación anatómo-clínica, a la profundización en los mecanismos etiopatogénicos y al análisis científico en los protocolos terapéuticos. Aporta información diagnóstica y, en ocasiones, de eficacia del tratamiento.⁽⁴³⁾

7.2.- Anexo 2: Planilla con los datos del paciente previo al trasplante

5.1- Datos previos al trasplante renal:

Es necesario evaluar a todos los pacientes con IRCT antes de su inclusión en lista de espera para TR.

La evaluación inicial consiste en una historia clínica completa y una exploración física junto con datos complementarios (analíticos y pruebas de imagen), valoración urológica y vascular e información extensa la paciente.

USO "OFF LABEL" DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

Planilla N° 1: antecedentes clínicos previos al trasplante según modelo de planilla utilizada por P. Martín y P. Errasti de la Clínica Universitaria de Pamplona

Historia clínica:	
Antecedentes	Padres biológicos desconocidos, no fuma, no alcohol. <u>Cirugías:</u> amigdalectomía, paraitirodectomía, Fístula Arteriovenosa (FAV) <u>Otros:</u> hernia de hiato, hipertensión arterial (medicado con amlodipina), neuropatía periférica. Alergias: vancomicina
Edad	40 años
Sexo	Masculino
Tipo de nefropatía	Insuficiencia Renal Crónica Terminal secundaria a nefropatía por reflujo
Laboratorio de microbiología Muestra: orina chorro medio	
Microorganismo: <i>Acinetobacter sp.</i>	Sensible a: Amp/sulbactam, colistin, minociclina. Resistente a: ampicacina, cefepime, ceftazidima, ciprofloxacina, imipenem, piperacina/tazobactam, tigeciclina, trimetoprima/sulfametoxazol
Examen microscopio directo: Orina sin centrifugar	
Coloración de gram	Se observan bacilos gram negativos
Recuento de leucocitos PMN/mm³	340
Examen en fresco de sedimento	
Células epiteliales	Planas: escasas Fusadas: no se observan Redondas: no se observan
Hematíes	No se observan
Cilindros	No se observan
Cristales	No se observan
Otros	No se observan
Recuento de colonias	100000 UFC/ml de cocobacilos gram negativos
Grupo ABO	A+
Radiología	
Radiografía de tórax y abdomen	Siluetas cardiovascular dentro de límites normales. Sin lesiones pleuropulmonares.
Ecografía abdominal	<u>Hígado:</u> de morfología y tamaño normal, ecoestructura homogénea, sin lesiones focales ni dilatación de la vía biliar intrahepática. <u>Vesícula biliar:</u> de morfología y tamaño normal, paredes finas y sin imágenes litiasicas en su interior. <u>Colédoco:</u> de calibre normal. <u>Páncreas:</u> de tamaño y ecogenicidad normal, sin lesiones visibles a través de éste método. <u>Riñones:</u> de difícil visualización, atróficos, con importante borramiento de sus límites corticales y pérdida de la diferenciación córtico-medular, sin dilatación de los sistemas excretores.

USO “OFF LABEL” DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

	<p><u>Bazo</u>: de tamaño y ecoestructura normal.</p> <p><u>Aorta y vena cava inferior</u>: de calibre y trayecto conservado.</p> <p>Ausencia de líquido libre en cavidad abdominal.</p>
Uretrografía retrógrada	Uretra anterior de calibre normal
Cistografía retrógrada	<p>vejiga de bordes regulares y densidad homogénea, observándose reflujo vesico uretral grado 4 en ambos riñones y acodadura en cruce de arteria iliaca izquierda con el uréter homolateral y acodadura por arteria polar inferior en tercio proximal de uréter izquierdo.</p> <p>Repulsión máxima con 150cc de medio de contraste y solución fisiológica</p>
Cistografía intramiccional	<p>Cistografía intramiccional: buena apertura del cuello vesical, observando uretra posterior y anterior de calibre normal.</p> <p>No se observa residuo post micción, visualizándose tinción de ambos sistemas ureteropielocalicables.</p>
Puntaje por edad	0
Puntaje por tiempo de diálisis	3
Puntaje por hipersensibilizado	0
Puntaje por compatibilidad HLA	4(A:2/26 B:49/45 DR:13/7 mismach:220
Órgano/tejido	Riñón derecho + riñón izquierdo
Cross match contra donante	Resultado: negativo
Suero de seroteca	Sí se utilizó
Citometría de flujo	No especificado

USO "OFF LABEL" DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

7.3.- Anexo 3: Planilla de seguimiento farmacoterapéutico

INDICACIONES MÉDICAS DESDE EL DÍA DE INTERNACIÓN POR DIAGNÓSTICO DE RECHAZO AGUDO DEL IMPLANTE RENAL					
MEDICAMENTO	TRATAMIENTO	08/03/2011	09/03/2011	10/03/2011	11/03/2011
TERAPIA INMUNOSUPRESORA	DOSIS / FRECUENCIA				
TACROLIMUS 1MG COMPRIMIDO	2MG C/12HS	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
MICOFENOLATO SÓDICO 360MG COMPRIMIDO	720MG C/12HS	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
PREDNISONA 5MG COMPRIMIDO	20MG C/24HS	(8--16)	(8--16)	(8--16)	(8--16)
GLOBULINA ANTITIMOCITO 50MG INYECTABLE	DILUIDO EN SOLUC. FISIOL.
METILPREDNISOLONA 250MG INYECTABLE	DILUIDO EN 100ML SOL. FIS. PASAR 1H
INMUNOGLOBULINA G INYECTABLE	EN 600ML DE SOL. FIS. A PASAR EN 6HS
RITUXIMAB 400MG INYECTABLE	DILUIDO EN 500ML SOL. FIS
BORTEZOMIB 3,5MG INYECTABLE	Diluido en agua bidestilada. 7cc, diluir en dextrosa 5%
PLASMAFERESIS	
TERAPIA NO INMUNOSUPRESORA					
HEMODIÁLISIS (HD)					
NIFEDIPINA 60MG COMPRIMIDO	60MG C/12HS	30MG	30MG	30MG	30MG
ACICLOVIR 400MG COMPRIMIDO	400MG C/12HS	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
ACIDO FÓLICO 5MG COMPRIMIDO	5MG C/24HS	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)
TRIMETIPROMA-SULFAMETOXAZOL (80MG/400MG) COMPRIMIDO	1 COMP. C/24HS	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)
OMEPRAZOL 40MG CÁPSULA	40MG C/24HS	(-6-)	(-6-)	(-6-)	(-6-)
NISTATINA SUSPENSIÓN	BUCHES Y TRAGAR	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C
CLONAZEPAN 1MG COMPRIMIDO	
LEVOTIROXINA SÓDICA 100MCG COMPRIMIDO	100MCG C/24HS	(-6-)	(-6-)	(-6-)	(-6-)
MESILATO DE DOXAZOCINA 4MG COMPRIMIDO	4MG C/12HS	(16--22)	(16--22)	(16--22)	(16--22)
BISOPROLOL FUMARATO 10MG COMPRIMIDO	10MG C/24HS
ATENOLOL 50MG COMPRIMIDO	
IMIPENEM + CILASTATÍN 500MG AMPOLLA	500MG C/8HS	C/12HS	(8-16-24)
ANFOTERICINA B 50MG AMPOLLA	35MG/DÍA
PIPERACILINA + TAZOBACTAM 2,5G AMPOLLA	2,5G C/8HS
PARACETAMOL 1GR	Premedicación
DIFENHIDRAMINA 50MG AMPOLLA	Premedicación
HIDROCORTISONA AMPOLLA	Premedicación
FUROSEMIDA 20MG AMP.	
NITROGLICERINA AMPOLLA 5ML	DILUIDA EN SOLUC.FISIOL.
MORFINA CLORHIDRATO 10MG/ML AMPOLLA	10MG EN 10CC c/6HS
CARBONATO DE CALCIO COMPRIMIDO	
FLUCONAZOL 100MG COMPRIMIDO	1COMP. C/7 DÍAS
VITAMINA K 10MG AMPOLLA	DILUIDA EN 100CC DE SF
DEXTROPROPOXIFENO AMPOLLA	SOS
FILGRASTRIM SC AMPOLLA	
HEPARNA SÓDICA 5000UI SC AMPOLLA	
CREATININA SÉRICA		3,78	2,63	no dato	2,6
EVENTO ADVERSO		Dolor en sitio del implante	Internación pielonefritis	Dolor pre-cordial	
OBSERVACIONES					

USO "OFF LABEL" DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

MEDICAMENTO	18/03/2011	19/03/2011	20/03/2011	21/03/2011	22/03/2011
TERAPIA INMUNOSUPRESORA					
TACROLIMUS 1MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
MICOFENOLATO SÓDICO 360MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
PREDNISONA 5MG COMPRIMIDO	5MG((8--16)	5MG((8--16)	5MG((8--16)	5MG((8--16)	5MG((8--16)
GLOBULINA ANTITIMOCITO 50MG INYECTABLE
METILPREDNISOLONA 250MG INYECTABLE
INMUNOGLOBULINA G INYECTABLE
RITUXIMAB 400MG INYECTABLE
BORTEZOMIB 3,5MG INYECTABLE
PLASMAFÉRESIS
TERAPIA NO INMUNOSUPRESORA					
HEMODIÁLISIS (HD)					
NIFEDIPINA 60MG COMPRIMIDO	30MG	60MG	60MG	20MG (11)	20MG (11)
ACICLOVIR 400MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
ACIDO FÓLICO 5MG COMPRIMIDO	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)
TRIMETIPROMA-SULFAMETOXAZOL (80MG/400MG) COMPRIMIDO	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)
OMEPRAZOL 40MG CAPSULA	(-6-)	(-6-)	(-6-)	(-6-)	(-6-)
NISTATINA SUSPENSIÓN	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C
CLONAZEPAN 1MG COMPRIMIDO
LEVOTIROXINA SÓDICA 100MCG COMPRIMIDO	(-6-)	(-6-)	(-6-)	(-6-)	(-6-)
MESILATO DE DOXAZOCINA 4MG COMPRIMIDO	(16--22)	(16--22)	(16--22)	(16--22)	(16--22)
BISOPROLOL FUMARATO 10MG COMPRIMIDO
ATENOLOL 50MG COMPRIMIDO
IMIPENEM + CILASTATÍN 500MG AMPOLLA	C/12HS	C/8HS	C/8HS	C/12HS
ANFOTERICINA B 50MG AMPOLLA
PIPERACILINA + TAZOBACTAM 2,5G AMPOLLA
PARACETAMOL 1GR
DIFENHIDRAMINA 50MG AMPOLLA
HIDROCORTISONA AMPOLLA
FUROSEMIDA 20MG AMP.
NITROGLICERINA AMPOLLA 5ML
MORFINA CLORHIDRATO 10MG/ML AMPOLLA
CARBONATO DE CALCIO COMPRIMIDO
FLUCONAZOL 100MG COMPRIMIDO
VITAMINA K 10MG AMPOLLA
DEXTROPROPOXIFENO AMPOLLA
FILGRASTRIM SC AMPOLLA
HEPARNA SÓDICA 5000UI SC AMPOLLA
CREATININA SÉRICA	2,01	1,05	no dato	1,9	2,11
EVENTO ADVERSO				Hematuria	
OBSERVACIONES	Confirmación de rechazo Humoral				

USO "OFF LABEL" DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

MEDICAMENTO	23/03/2011	26/03/2011	27/03/2011	28/03/2011	29/03/2011
TERAPIA INMUNOSUPRESORA					
TACROLIMUS 1MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
MICOFENOLATO SÓDICO 360MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	360MG(8--20)	(8--20)
PREDNISONA 5MG COMPRIMIDO	5MG((8--16)	10MG(8--16)	(8--16)	5MG (8-16)	(8--16)
GLOBULINA ANTITIMOCITO 50MG INYECTABLE	(16:30)	(-13-)	(12:30)	SUSPENDIDO
METILPREDNISOLONA 250MG INYECTABLE
INMUNOGLOBULINA G INYECTABLE
RITUXIMAB 400MG INYECTABLE
BORTEZOMIB 3,5MG INYECTABLE
PLASMAFERESIS
TERAPIA NO INMUNOSUPRESORA					
HEMODIÁLISIS (HD)					
NIFEDIPINA 60MG COMPRIMIDO	20MG (11)	(8--20)	(8--20) 10MG(11)	(8--20)	(8--20)
ACICLOVIR 400MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
ACIDO FÓLICO 5MG COMPRIMIDO	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)
TRIMETIPROMA-SULFAMETOXAZOL (80MG/400MG) COMPRIMIDO	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)
OMEPRAZOL 40MG CAPSULA	(-6-)	(-7-)	(-7-)	(-10-)	(-10-)
NISTATINA SUSPENSIÓN	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C
CLONAZEPAN 1MG COMPRIMIDO
LEVOTIROXINA SÓDICA 100MCG COMPRIMIDO	(-6-)	(-7-)	(-7-)	(-7-)	(-7-)
MESILATO DE DOXAZOCINA 4MG COMPRIMIDO	(16--22)	2MG (22)	(16--22)	(8--16--24)	(16--24)
BISOPROLOL FUMARATO 10MG COMPRIMIDO
ATENOLOL 50MG COMPRIMIDO
IMIPENEM + CILASTATÍN 500MG AMPOLLA
ANFOTERICINA B 50MG AMPOLLA
PIPERACILINA + TAZOBACTAM 2,5G AMPOLLA
PARACETAMOL 1GR	(-16-)	(12:03)	(-12-)
DIFENHIDRAMINA 50MG AMPOLLA	(-16-)	(12:03)	(-12-)
HIDROCORTISONA AMPOLLA	(-16-)	(12:03)	(-12-)
FUROSEMIDA 20MG AMP.	3 amp. Bolo
NITROGLICERINA AMPOLLA 5ML	1amp/250sol.fisiol.	1amp/250sol.fisiol.
MORFINA CLORHIDRATO 10MG/ML AMPOLLA
CARBONATO DE CALCIO COMPRIMIDO
FLUCONAZOL 100MG COMPRIMIDO
VITAMINA K 10MG AMPOLLA
DEXTROPROPOXIFENO AMPOLLA
FILGRASTRIM SC AMPOLLA
HEPARNA SÓDICA 5000UI SC AMPOLLA
CREATININA SÉRICA	2,24	2,97	no dato	no dato	2,91
EVENTO ADVERSO	Alta hospitalaria	Ingreso guardia. Edema MMII con dolor- Hematuria	HTA	HTA + taquicardia- hematuria	Leucopenia grave +HTA
OBSERVACIONES				Ecografía reno-vesico-prostática	Ecografía renal

USO "OFF LABEL" DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

MEDICAMENTO	30/03/2011	31/03/2011	01/04/2011	02/04/2011	03/04/2011
TERAPIA INMUNOSUPRESORA					
TACROLIMUS 1MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
MICOFENOLATO SÓDICO 360MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
PREDNISONA 5MG COMPRIMIDO	(8--16)	10MG(8--16)	(8--16)	5MG(8--16)	(8--16)
GLOBULINA ANTITIMOCITO 50MG INYECTABLE
METILPREDNISOLONA 250MG INYECTABLE
INMUNOGLOBULINA G INYECTABLE	1° 20g
RITUXIMAB 400MG INYECTABLE
BORTEZOMIB 3,5MG INYECTABLE
PLASMAFERESIS	PLASMAFERESIS 1.8vol
TERAPIA NO INMUNOSUPRESORA					
HEMODIÁLISIS (HD)				HD	
NIFEDIPINA 60MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
ACICLOVIR 400MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
ACIDO FÓLICO 5MG COMPRIMIDO	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)
TRIMETIPROMA-SULFAMETOXAZOL (80MG/400MG) COMPRIMIDO	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)
OMEPRAZOL 40MG CAPSULA	(-10-)	(-10-)	(-10-)	(-8-)	(-8-)
NISTATINA SUSPENSIÓN	D-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C
CLONAZEPAN 1MG COMPRIMIDO	(10--22)	(10--22)	(16--04)	(16--04)
LEVOTIROXINA SÓDICA 100MCG COMPRIMIDO	(- 7-)	(- 7-)	(- 7-)	(- 7-)	50MCG(8)
MESILATO DE DOXAZOCINA 4MG COMPRIMIDO	(8--20)	4MG(8)6MG(20)	4MG(8)6MG(20)	4MG(8--20)	(8--20)
BISOPROLOL FUMARATO 10MG COMPRIMIDO	(-10-)
ATENOLOL 50MG COMPRIMIDO	(-12-)
IMIPENEM + CILASTATÍN 500MG AMPOLLA	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(-8-)
ANFOTERICINA B 50MG AMPOLLA
PIPERACILINA + TAZOBACTAM 2,5G AMPOLLA
PARACETAMOL 1GR
DIFENHIDRAMINA 50MG AMPOLLA
HIDROCORTISONA AMPOLLA
FUROSEMIDA 20MG AMP.
NITROGLICERINA AMPOLLA 5ML	1amp/250sol.fisiol.	1amp/250sol.fisiol.	1amp/250sol.fisiol.	1amp/250sol.fisiol.
MORFINA CLORHIDRATO 10MG/ML AMPOLLA	(6--12--18--26)	(6--12--18--26)	(6--12--18--26)
CARBONATO DE CALCIO COMPRIMIDO
FLUCONAZOL 100MG COMPRIMIDO
VITAMINA K 10MG AMPOLLA
DEXTROPROPOXIFENO AMPOLLA
FILGRASTRIM SC AMPOLLA
HEPARNA SÓDICA 5000UI SC AMPOLLA
CREATININA SÉRICA	2,64	2,61	3,56	4,21	3,87
EVENTO ADVERSO	Hematuria + HTA trombosis venosa ↓ FGR- edema palpebral	Dolor precordial opresivo intenso, no irradiado. HTA severa internacion en UCO- hematuria	ITU- dolor toraxico-HTA- hematuria- trombosis venosa	Precordalgia- ansiedad-angustia- hematuria	Hematuria
OBSERVACIONES					

USO "OFF LABEL" DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

MEDICAMENTO	04/04/2011	05/04/2011	06/04/2011	07/04/2011	08/04/2011
TERAPIA INMUNOSUPRESORA					
TACROLIMUS 1MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	3MG (8--20)	(8--20)
MICOFENOLATO SÓDICO 360MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
PREDNISONA 5MG COMPRIMIDO	15MG (20)	(8)	(8)	(8)	(8)
GLOBULINA ANTITIMOCITO 50MG INYECTABLE
METILPREDNISOLONA 250MG INYECTABLE
INMUNOGLOBULINA G INYECTABLE	2° 15g	3° 15G	4° 20g
RITUXIMAB 400MG INYECTABLE
BORTEZOMIB 3,5MG INYECTABLE
PLASMAFÉRESIS	PLASMAFÉRESIS 1.8vol	PLASMAFÉRESIS 1.8vol	PLASMAFÉRESIS 1.8vol
TERAPIA NO INMUNOSUPRESORA					
HEMODIÁLISIS (HD)	HD
NIFEDIPINA 60MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
ACICLOVIR 400MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	200MG(8--20)	(8--20)
ACIDO FÓLICO 5MG COMPRIMIDO	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)
TRIMETIPROMA-SULFAMETOXAZOL (80MG/400MG) COMPRIMIDO	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)
OMEPRAZOL 40MG CÁPSULA	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)
NISTATINA SUSPENSIÓN	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C
CLONAZEPAN 1MG COMPRIMIDO	(8--16--24)	(8--16--24)	(8--16--24)	(8--16--24)	(8--16--24)
LEVOTIROXINA SÓDICA 100MCG COMPRIMIDO	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)
MESILATO DE DOXAZOCINA 4MG COMPRIMIDO	SUSP.	NO DATO	NO DATO	NO DATO	NO DATO
BISOPROLOL FUMARATO 10MG COMPRIMIDO
ATENOLOL 50MG COMPRIMIDO	25MG(8--20)	(8--29)	(8--29)	(8--29)	(8--29)
IMIPENEM + CILASTATÍN 500MG AMPOLLA	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)
ANFOTERICINA B 50MG AMPOLLA
PIPERACILINA + TAZOBACTAM 2,5G AMPOLLA
PARACETAMOL 1GR
DIFENHIDRAMINA 50MG AMPOLLA
HIDROCORTISONA AMPOLLA
FUROSEMIDA 20MG AMP.	10 amp. En 24hs
NITROGLICERINA AMPOLLA 5ML
MORFINA CLORHIDRATO 10MG/ML AMPOLLA	SOS	SOS	SOS	SUSP.
CARBONATO DE CALCIO COMPRIMIDO	(-10-)	(-16-)	(-16-)	(-16-)	(-16-)
FLUCONAZOL 100MG COMPRIMIDO	(-16-)
VITAMINA K 10MG AMPOLLA	(-12-)	(-12-)	(-12-)	(-12-)	(-12-)
DEXTROPROPOXIFENO AMPOLLA
FILGRASTRIM SC AMPOLLA
HEPARNA SÓDICA 5000UI SC AMPOLLA
CREATININA SÉRICA	4,08	3,65	3,54	3,39	4,24
EVENTO ADVERSO	sospecha PRESENCIA DE AC ANGIOTENSINA II	edema palpebral-hipotensión	edema palpebral	empeoramiento de la función renal
OBSERVACIONES

USO "OFF LABEL" DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

MEDICAMENTO	09/04/2011	10/04/2011	11/04/2011	12/04/2011	13/04/2011
TERAPIA INMUNOSUPRESORA					
TACROLIMUS 1MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
MICOFENOLATO SÓDICO 360MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
PREDNISONA 5MG COMPRIMIDO	5MG(8--16)	(8--16)	(8--16)	(8--16)	(8--16)
GLOBULINA ANTITIMOCITO 50MG INYECTABLE
METILPREDNISOLONA 250MG INYECTABLE
INMUNOGLOBULINA G INYECTABLE	5° 20g
RITUXIMAB 400MG INYECTABLE
BORTEZOMIB 3,5MG INYECTABLE
PLASMAFÉRESIS	PLASMAFÉRESIS 5°
TERAPIA NO INMUNOSUPRESORA					
HEMODIÁLISIS (HD)		HD		HD	
NIFEDIPINA 60MG COMPRIMIDO	30MG(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
ACICLOVIR 400MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
ACIDO FÓLICO 5MG COMPRIMIDO	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)
TRIMETIPROMA-SULFAMETOXAZOL (80MG/400MG) COMPRIMIDO	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)
OMEPRAZOL 40MG CAPSULA	(-10-)	(-10-)	(-10-)	(-10-)	(-10-)
NISTATINA SUSPENSIÓN	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C
CLONAZEPAN 1MG COMPRIMIDO	(10--22)	(10--22)	(10--22)
LEVOTIROXINA SÓDICA 100MCG COMPRIMIDO	No dato	No dato	(-8-)	(-8-)	100MCG(8)
MESILATO DE DOXAZOCINA 4MG COMPRIMIDO	2MG(8--24)	(8--24)	(8--24)	(8--24)	(8--24)
BISOPROLOL FUMARATO 10MG COMPRIMIDO	5MG(10)	(-10-)	(-10-)	(-10-)
ATENOLOL 50MG COMPRIMIDO	No dato
IMIPENEM + CILASTATÍN 500MG AMPOLLA
ANFOTERICINA B 50MG AMPOLLA
PIPERACILINA + TAZOBACTAM 2,5G AMPOLLA
PARACETAMOL 1GR
DIFENHIDRAMINA 50MG AMPOLLA
HIDROCORTISONA AMPOLLA
FUROSEMIDA 20MG AMP.
NITROGLICERINA AMPOLLA 5ML
MORFINA CLORHIDRATO 10MG/ML AMPOLLA
CARBONATO DE CALCIO COMPRIMIDO	(10--15)	(10--15)
FLUCONAZOL 100MG COMPRIMIDO	(-18-)
VITAMINA K 10MG AMPOLLA
DEXTROPROPOXIFENO AMPOLLA
FILGRASTRIM SC AMPOLLA	(-16-)	(-16-)
HEPARNA SÓDICA 5000UI SC AMPOLLA
CREATININA SÉRICA	4,94	4,96	5,16	5,32	4,09
EVENTO ADVERSO	Hipotensión	Anuria post- diálisis- edema palpebral	Edema, taquiapnea	Edema palpebral	Edema moderado hasta rodilla
OBSERVACIONES					

USO "OFF LABEL" DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

MEDICAMENTO	14/04/2011	15/04/2011	16/04/2011	17/04/2011	18/04/2011
TERAPIA INMUNOSUPRESORA					
TACROLIMUS 1MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
MICOFENOLATO SÓDICO 360MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
PREDNISONA 5MG COMPRIMIDO	(8--16)	(8--16)	(8--16)	(8--16)	(8--16)
GLOBULINA ANTITIMOCITO 50MG INYECTABLE	(-15-)	(-15-)	(-15-)	(-15-)
METILPREDNISOLONA 250MG INYECTABLE
INMUNOGLOBULINA G INYECTABLE
RITUXIMAB 400MG INYECTABLE
BORTEZOMIB 3,5MG INYECTABLE
PLASMAFERESIS
TERAPIA NO INMUNOSUPRESORA					
HEMODIÁLISIS (HD)	HD				
NIFEDIPINA 60MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	60MG(8--20)	(8--20)	(8--20)
ACICLOVIR 400MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
ACIDO FÓLICO 5MG COMPRIMIDO	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)
TRIMETIPROMA-SULFAMETOXAZOL (80MG/400MG) COMPRIMIDO	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)
OMEPRAZOL 40MG CAPSULA	(-10-)	(-10-)	(-10-)	(-10-)	(-10-)
NISTATINA SUSPENSIÓN	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C
CLONAZEPAN 1MG COMPRIMIDO	(10--22)	(10--22)	(10--22)	(10--22)	(10--22)
LEVOTIROXINA SÓDICA 100MCG COMPRIMIDO	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)
MESILATO DE DOXAZOCINA 4MG COMPRIMIDO	(8--24)	(8--24)	(8--24)	(8--16--24)	4MG (8--22)
BISOPROLOL FUMARATO 10MG COMPRIMIDO	(-10-)	(-10-)	(-10-)	(-10-)	(-10-)
ATENOLOL 50MG COMPRIMIDO
IMPENEM + CILASTATÍN 500MG AMPOLLA
ANFOTERICINA B 50MG AMPOLLA
PIPERACILINA + TAZOBACTAM 2,5G AMPOLLA
PARACETAMOL 1GR	(8,45--15--20)	(8--14.30--20)	15--SOS	15--SOS
DIFENHIDRAMINA 50MG AMPOLLA	(-15-)	(14:30)	(14:30)	(14:30)
HIDROCORTISONA AMPOLLA	(-15-)	(14:30)	(14:30)	(14:30)
FUROSEMIDA 20MG AMP.
NITROGLICERINA AMPOLLA 5ML
MORFINA CLORHIDRATO 10MG/ML AMPOLLA
CARBONATO DE CALCIO COMPRIMIDO	(11--18)	2 COMP(10--14--18)	3 COMP(10--14--18)	4 COMP(10--14--18)	5 COMP(10--14--18)
FLUCONAZOL 100MG COMPRIMIDO
VITAMINA K 10MG AMPOLLA
DEXTROPROPOXIFENO AMPOLLA
FILGRASTRIM SC AMPOLLA	(-16-)
HEPARNA SÓDICA 5000UI SC AMPOLLA
CREATININA SÉRICA	4,76	4,12	4,82	4,99	4,63
EVENTO ADVERSO	Edema leve hasta rodilla	Edema en pie-dolor	HTA- edema MMII	HTA	HTA
OBSERVACIONES		Microbiología			

USO "OFF LABEL" DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

MEDICAMENTO	19/04/2011	20/04/2011	21/04/2011	22/04/2011	23/04/2011
TERAPIA INMUNOSUPRESORA					
TACROLIMUS 1MG COMPRIMIDO	4MG (8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
MICOFENOLATO SÓDICO 360MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
PREDNISONA 5MG COMPRIMIDO	(8--16)	10MG(8--16)	(8--16)	HOY NO	(8--16)
GLOBULINA ANTITIMOCITO 50MG INYECTABLE	(-15-)
METILPREDNISOLONA 250MG INYECTABLE	(-9-)
INMUNOGLOBULINA G INYECTABLE	1° 20gr	2° 20gr	3° 20gr
RITUXIMAB 400MG INYECTABLE	(-23-)
BORTEZOMIB 3,5MG INYECTABLE	2mg (10)
PLASMAFÉRESIS	PLASMAFÉRESIS	PLASMAFÉRESIS	PLASMAFÉRESIS
TERAPIA NO INMUNOSUPRESORA			HD	HD	HD
HEMODIÁLISIS (HD)
NIFEDIPINA 60MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
ACICLOVIR 400MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	400MG(8--20)	(8--20)	(8--20)
ACIDO FÓLICO 5MG COMPRIMIDO	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)
TRIMETIPROMA-SULFAMETOXAZOL (80MG/400MG) COMPRIMIDO	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)
OMEPRAZOL 40MG CAPSULA	(-10-)	(-10-)	(-10-)	(-10-)	(-10-)
NISTATINA SUSPENSIÓN	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C
CLONAZEPAN 1MG COMPRIMIDO	(10--22)	(10--22)	(10--22)	(10--22)	(10--22)
LEVOTIROXINA SÓDICA 100MCG COMPRIMIDO	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)
MESILATO DE DOXAZOCINA 4MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
BISOPROLOL FUMARATO 10MG COMPRIMIDO	(-10-)	10MG (10)	(-8-)	(-8-)	(-8-)
ATENOLOL 50MG COMPRIMIDO
IMIPENEM + CILASTATÍN 500MG AMPOLLA
ANFOTERICINA B 50MG AMPOLLA
PIPERACILINA + TAZOBACTAM 2,5G AMPOLLA
PARACETAMOL 1GR	(14:30)
DIFENHIDRAMINA 50MG AMPOLLA	(14:30)
HIDROCORTISONA AMPOLLA	(14:30)
FUROSEMIDA 20MG AMP.
NITROGLICERINA AMPOLLA 5ML
MORFINA CLORHIDRATO 10MG/ML AMPOLLA
CARBONATO DE CALCIO COMPRIMIDO	(10--18)	(10--14)
FLUCONAZOL 100MG COMPRIMIDO
VITAMINA K 10MG AMPOLLA
DEXTROPPOXIFENO AMPOLLA	SOS	SOS	SOS	(21:30)
FILGRASTRIM SC AMPOLLA
HEPARNA SÓDICA 5000UI SC AMPOLLA
CREATININA SÉRICA	4,66	4,45	5,02	2,98	3,24
EVENTO ADVERSO	HTA	Dolor pre-cordial- edema generalizado	edema moderado hasta rodilla-dolor pre-cordial	Hipertensión-moderada leucopenia, linfopenia	
OBSERVACIONES	Biopsia:Rechazo agudo celular moderado grado IIA con componente humoral sobrecargado				

USO "OFF LABEL" DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

MEDICAMENTO	24/04/2011	25/04/2011	27/04/2011	28/04/2011	29/04/2011
TERAPIA INMUNOSUPRESORA					
TACROLIMUS 1MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	3MG(8--20)
MICOFENOLATO SÓDICO 360MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
PREDNISONA 5MG COMPRIMIDO	(8--16)	(8--16)	5MG(8--16)	5MG(8--16)	(8--16)
GLOBULINA ANTITIMOCITO 50MG INYECTABLE
METILPREDNISOLONA 250MG INYECTABLE
INMUNOGLOBULINA G INYECTABLE	4° 20gr	5° 20gr
RITUXIMAB 400MG INYECTABLE	(-12-)
BORTEZOMIB 3,5MG INYECTABLE	2mg
PLASMAFÉRESIS	PLASMAFÉRESIS	PLASMAFÉRESIS
TERAPIA NO INMUNOSUPRESORA	HD	HD			
HEMODIÁLISIS (HD)					
NIFEDIPINA 60MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	30MG(8-16-24)
ACICLOVIR 400MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	200MG(18)
ACIDO FÓLICO 5MG COMPRIMIDO	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)
TRIMETIPROMA-SULFAMETOXAZOL (80MG/400MG) COMPRIMIDO	(-22-)	(-22-)	(-22-)		(-8-)
OMEPRAZOL 40MG CAPSULA	(-10-)	(-10-)	(-10-)		(-7:30-)
NISTATINA SUSPENSIÓN	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C		D-A-M-C
CLONAZEPAN 1MG COMPRIMIDO	(10--22)	(10--22)
LEVOTIROXINA SÓDICA 100MCG COMPRIMIDO	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)
MESILATO DE DOXAZOCINA 4MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	2MG DÍA	2MG DÍA
BISOPROLOL FUMARATO 10MG COMPRIMIDO	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)
ATENOLOL 50MG COMPRIMIDO
IMPENEM + CILASTATÍN 500MG AMPOLLA
ANFOTERICINA B 50MG AMPOLLA
PIPERACILINA + TAZOBACTAM 2,5G AMPOLLA
PARACETAMOL 1GR	(11:30)
DIFENHIDRAMINA 50MG AMPOLLA	(11:30)
HIDROCORTISONA AMPOLLA	(11:30)	400MG
FUROSEMIDA 20MG AMP.
NITROGLICERINA AMPOLLA 5ML
MORFINA CLORHIDRATO 10MG/ML AMPOLLA
CARBONATO DE CALCIO COMPRIMIDO
FLUCONAZOL 100MG COMPRIMIDO
VITAMINA K 10MG AMPOLLA
DEXTROPPOXIFENO AMPOLLA	SOS	(3:15)
FILGRASTRIM SC AMPOLLA
HEPARNA SÓDICA 5000UI SC AMPOLLA
CREATININA SÉRICA	2,79	3,01			4.93
EVENTO ADVERSO	HTA		Ingres a para tratamiento con RTX- dolor pre-cordial	Ingres a UTI Dx: IR 2° A ICD + Neumopatía bilateral + IRC Reagudizada	Hipercalcemia-edema leve
OBSERVACIONES				RX Tórax	

USO "OFF LABEL" DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

MEDICAMENTO	30/04/2011	01/05/2011	02/05/2011	03/05/2011	04/05/2011
TERAPIA INMUNOSUPRESORA					
TACROLIMUS 1MG COMPRIMIDO	(8--20)	SUSPENDIDO
MICOFENOLATO SÓDICO 360MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
PREDNISONA 5MG COMPRIMIDO	(8--16)	(8--16)	(8--16)	(8--16)	(8--16)
GLOBULINA ANTITIMOCITO 50MG INYECTABLE
METILPREDNISOLONA 250MG INYECTABLE
INMUNOGLOBULINA G INYECTABLE
RITUXIMAB 400MG INYECTABLE
BORTEZOMIB 3,5MG INYECTABLE
PLASMAFÉRESIS
TERAPIA NO INMUNOSUPRESORA					
HEMODIÁLISIS (HD)					
NIFEDIPINA 60MG COMPRIMIDO	(8-16-24)	(8-16-24)	(8-16-24)	(8--20)	(8--20)
ACICLOVIR 400MG COMPRIMIDO	400MG(18)	(-18-)	(-18-)	(-8-)	(-8-)
ACIDO FÓLICO 5MG COMPRIMIDO	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)
TRIMETIPROMA-SULFAMETOXAZOL (80MG/400MG) COMPRIMIDO	2COMP. C/24HS(8)	(-8-)	(-8-)	(-22-)	(-22-)
OMEPRAZOL 40MG CAPSULA	(-7:30-)	(-7:30-)	(-7:30-)	(-7:30-)	(-10-)
NISTATINA SUSPENSIÓN	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C
CLONAZEPAN 1MG COMPRIMIDO	(-22-)
LEVOTIROXINA SÓDICA 100MCG COMPRIMIDO	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)
MESILATO DE DOXAZOCINA 4MG COMPRIMIDO	2MG DÍA	2MG DÍA	2MG DÍA	2MG DÍA	2MG DÍA
BISOPROLOL FUMARATO 10MG COMPRIMIDO	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-10-)
ATENOLOL 50MG COMPRIMIDO
IMPENEM + CILASTATÍN 500MG AMPOLLA					
ANFOTERICINA B 50MG AMPOLLA	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--16--)	(--16--)
PIPERACILINA + TAZOBACTAM 2,5G AMPOLLA	(8-16-24)	(8-16-24)	(8-16-24)	(8-16-24)	(8-16-24)
PARACETAMOL 1GR	(11:30)	(11:30)	(11:30)	(15:30)	(15:30)
DIFENHIDRAMINA 50MG AMPOLLA	(11:30)	(11:30)	(11:30)	(15:30)	(15:30)
HIDROCORTISONA AMPOLLA	(11:30)	(11:30)	(11:30)	(15:30)	(15:30)
FUROSEMIDA 20MG AMP.
NITROGLICERINA AMPOLLA 5ML
MORFINA CLORHIDRATO 10MG/ML AMPOLLA
CARBONATO DE CALCIO COMPRIMIDO	(-16)
FLUCONAZOL 100MG COMPRIMIDO
VITAMINA K 10MG AMPOLLA
DEXTROPROPOXIFENO AMPOLLA
FILGRASTRIM SC AMPOLLA
HEPARNA SÓDICA 5000UI SC AMPOLLA	C/12HS(8-20)	C/12HS(8-20)	C/12HS(8-20)	C/12HS(8-20)	C/12HS(8-20)
CREATININA SÉRICA	2.90	2.84	2.99	2.69	3.09
EVENTO ADVERSO	Confirmación de micosis		Diarrea	Diarrea	
OBSERVACIONES	TAC Tórax				

USO "OFF LABEL" DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

MEDICAMENTO	05/05/2011	06/05/2011	07/05/2011	08/05/2011	09/05/2011
TERAPIA INMUNOSUPRESORA					
TACROLIMUS 1MG COMPRIMIDO	(8-20)	(8-20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
MICOFENOLATO SÓDICO 360MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
PREDNISONA 5MG COMPRIMIDO	(8--16)	(8--16)	(8--16)	(8--16)	(8--16)
GLOBULINA ANTITIMOCITO 50MG INYECTABLE
METILPREDNISOLONA 250MG INYECTABLE
INMUNOGLOBULINA G INYECTABLE
RITUXIMAB 400MG INYECTABLE
BORTEZOMIB 3,5MG INYECTABLE
PLASMAFÉRESIS
TERAPIA NO INMUNOSUPRESORA					
HEMODIÁLISIS (HD)					
NIFEDIPINA 60MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
ACICLOVIR 400MG COMPRIMIDO	200MG(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
ACIDO FÓLICO 5MG COMPRIMIDO	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)
TRIMETIPROMA-SULFAMETOXAZOL (80MG/400MG) COMPRIMIDO	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)
OMEPRAZOL 40MG CAPSULA	(-10-)	(-10-)	(-10-)	(-10-)	(-10-)
NISTATINA SUSPENSIÓN	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C
CLONAZEPAN 1MG COMPRIMIDO	(-22-)	(-22-)
LEVOTIROXINA SÓDICA 100MCG COMPRIMIDO	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)
MESILATO DE DOXAZOCINA 4MG COMPRIMIDO	4MG(10-20)	(8-20)	(8-20)	(8-20)	(8-20)
BISOPROLOL FUMARATO 10MG COMPRIMIDO	(-10-)	(-10-)	(-10-)	(-10-)	(-10-)
ATENOLOL 50MG COMPRIMIDO
IMIPENEM + CILASTATÍN 500MG AMPOLLA					
ANFOTERICINA B 50MG AMPOLLA	(--16--)	(--16--)	(--16--)	(--16--)	(--16--)
PIPERACILINA + TAZOBACTAM 2,5G AMPOLLA	(8-16-24)	(8-16-24)	(8-16-24)	(8-16-24)	(8-16-24)
PARACETAMOL 1GR	(15:30)	(15:30)	(15:30)	(15:30)	(15:30)
DIFENHIDRAMINA 50MG AMPOLLA	(15:30)	(15:30)	(15:30)	(15:30)	(15:30)
HIDROCORTISONA AMPOLLA	(15:30)	(15:30)	(15:30)	(15:30)	(15:30)
FUROSEMIDA 20MG AMP.
NITROGLICERINA AMPOLLA 5ML
MORFINA CLORHIDRATO 10MG/ML AMPOLLA
CARBONATO DE CALCIO COMPRIMIDO	(-16)
FLUCONAZOL 100MG COMPRIMIDO
VITAMINA K 10MG AMPOLLA
DEXTROPROPOXIFENO AMPOLLA
FILGRASTRIM SC AMPOLLA
HEPARINA SÓDICA 5000UI SC AMPOLLA
CREATININA SÉRICA	3.81	3.69	3.90	no dato	3.21
EVENTO ADVERSO	Dolor pre-cordial				
OBSERVACIONES					

USO "OFF LABEL" DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

MEDICAMENTO	10/05/2011	11/05/2011	12/05/2011	17/05/2011	23/05/2011
TERAPIA INMUNOSUPRESORA					
TACROLIMUS 1MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	1,5MG (8--20)	(8--20)
MICOFENOLATO SÓDICO 360MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
PREDNISONA 5MG COMPRIMIDO	(8--16)	(8--16)	(8--16)	(8--16)	(8--16)
GLOBULINA ANTITIMOCITO 50MG INYECTABLE
METILPREDNISOLONA 250MG INYECTABLE
INMUNOGLOBULINA G INYECTABLE
RITUXIMAB 400MG INYECTABLE
BORTEZOMIB 3,5MG INYECTABLE	2mg (17)
PLASMAFÉRESIS
TERAPIA NO INMUNOSUPRESORA					
HEMODIÁLISIS (HD)					
NIFEDIPINA 60MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
ACICLOVIR 400MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
ACIDO FÓLICO 5MG COMPRIMIDO	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)
TRIMETIPROMA-SULFAMETOXAZOL (80MG/400MG) COMPRIMIDO	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)
OMEPRAZOL 40MG CAPSULA	(-10-)	(-10-)	(-10-)	(-10-)	(-10-)
NISTATINA SUSPENSIÓN	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C
CLONAZEPAN 1MG COMPRIMIDO
LEVOTIROXINA SÓDICA 100MCG COMPRIMIDO	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)
MESILATO DE DOXAZOCINA 4MG COMPRIMIDO	(8-20)	(8-20)	2MG DÍA	2MG DÍA	2MG DÍA
BISOPROLOL FUMARATO 10MG COMPRIMIDO	(-10-)	(-10-)	5MG DÍA	5MG DÍA	5MG DÍA
ATENOLOL 50MG COMPRIMIDO
IMPENEM + CILASTATÍN 500MG AMPOLLA
ANFOTERICINA B 50MG AMPOLLA
PIPERACILINA + TAZOBACTAM 2,5G AMPOLLA
PARACETAMOL 1GR
DIFENHIDRAMINA 50MG AMPOLLA
HIDROCORTISONA AMPOLLA
FUROSEMIDA 20MG AMP.
NITROGLICERINA AMPOLLA 5ML
MORFINA CLORHIDRATO 10MG/ML AMPOLLA
CARBONATO DE CALCIO COMPRIMIDO
FLUCONAZOL 100MG COMPRIMIDO	100mg/día
VITAMINA K 10MG AMPOLLA
DEXTROPROPOXIFENO AMPOLLA
FILGRASTRIM SC AMPOLLA
HEPARNA SÓDICA 5000UI SC AMPOLLA
CREATININA SÉRICA	3.2	3.81	no dato	2.4	2.3
EVENTO ADVERSO	Disnea al caminar		Alta	Empeoramiento de la neuropatía periférica	Orina color verde esmeralda
OBSERVACIONES				Ecografía renal	

USO "OFF LABEL" DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

MEDICAMENTO	30/05/2011	09/06/2011	12/07/2011	09/08/2011	20/09/2011
TERAPIA INMUNOSUPRESORA					
TACROLIMUS 1MG COMPRIMIDO	(8--20)	2MG (8--20)	(8--20)	3MG (8--20)	5MG (8--20)
MICOFENOLATO SÓDICO 360MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
PREDNISONA 5MG COMPRIMIDO	(8--16)	(8--16)	5MG(8)	(8)	(8)
GLOBULINA ANTITIMOCITO 50MG INYECTABLE
METILPREDNISOLONA 250MG INYECTABLE
INMUNOGLOBULINA G INYECTABLE
RITUXIMAB 400MG INYECTABLE
BORTEZOMIB 3,5MG INYECTABLE	2mg
PLASMAFERESIS
TERAPIA NO INMUNOSUPRESORA					
HEMODIÁLISIS (HD)					
NIFEDIPINA 60MG COMPRIMIDO	(8--20)	30MG(8--20)	(8--20)	60MG(8--20)	(8--20)
ACICLOVIR 400MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
ACIDO FÓLICO 5MG COMPRIMIDO	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)	(--10--)
TRIMETIPROMA-SULFAMETOXAZOL (80MG/400MG) COMPRIMIDO	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)	(-22-)
OMEPRAZOL 40MG CAPSULA	(-10-)	(-10-)	(-10-)	(-10-)	(-10-)
NISTATINA SUSPENSIÓN	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C
CLONAZEPAN 1MG COMPRIMIDO
LEVOTIROXINA SÓDICA 100MCG COMPRIMIDO	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)
MESILATO DE DOXAZOCINA 4MG COMPRIMIDO	2MG DÍA	STOP
BISOPROLOL FUMARATO 10MG COMPRIMIDO	5MG DÍA	5MG DÍA	5MG DÍA	5MG DÍA	5MG DÍA
ATENOLOL 50MG COMPRIMIDO
IMPENEM + CILASTATÍN 500MG AMPOLLA
ANFOTERICINA B 50MG AMPOLLA
PIPERACILINA + TAZOBACTAM 2,5G AMPOLLA
PARACETAMOL 1GR
DIFENHIDRAMINA 50MG AMPOLLA
HIDROCORTISONA AMPOLLA
FUROSEMIDA 20MG AMP.
NITROGLICERINA AMPOLLA 5ML
MORFINA CLORHIDRATO 10MG/ML AMPOLLA
CARBONATO DE CALCIO COMPRIMIDO
FLUCONAZOL 100MG COMPRIMIDO
VITAMINA K 10MG AMPOLLA
DEXTROPPOXIFENO AMPOLLA
FILGRASTRIM SC AMPOLLA
HEPARNA SÓDICA 5000UI SC AMPOLLA
CREATININA SÉRICA	2.2	1.8	1.4	1.5	1.6
EVENTO ADVERSO					
OBSERVACIONES					

USO "OFF LABEL" DE BORTEZOMIB COMO TERAPIA DE RESCATE EN RECHAZO HUMORAL: REPORTE DE UN CASO

MEDICAMENTO	21/10/2011	21/11/2011	07/12/2011	04/01/2012
TERAPIA INMUNOSUPRESORA				
TACROLIMUS 1MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	8--20
MICOFENOLATO SÓDICO 360MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
PREDNISONA 5MG COMPRIMIDO	(8)	(8)	(8)	(8)
GLOBULINA ANTITIMOCITO 50MG INYECTABLE
METILPREDNISOLONA 250MG INYECTABLE
INMUNOGLOBULINA G INYECTABLE
RITUXIMAB 400MG INYECTABLE
BORTEZOMIB 3,5MG INYECTABLE
PLASMAFÉRESIS
TERAPIA NO INMUNOSUPRESORA				
HEMODIÁLISIS (HD)				
NIFEDIPINA 60MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)	(8--20)	(8--20)
ACICLOVIR 400MG COMPRIMIDO	(8--20)	(8--20)
ACIDO FÓLICO 5MG COMPRIMIDO	(--10--)	(--10--)
TRIMETIPROMA-SULFAMETOXAZOL (80MG/400MG) COMPRIMIDO	(-22-)	(-22-)
OMEPRAZOL 40MG CAPSULA	(-10-)	(-10-)	(-10-)	(-10-)
NISTATINA SUSPENSIÓN	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C	D-A-M-C
CLONAZEPAN 1MG COMPRIMIDO
LEVOTIROXINA SÓDICA 100MCG COMPRIMIDO	(-8-)	(-8-)	(-8-)	(-8-)
MESILATO DE DOXAZOCINA 4MG COMPRIMIDO
BISOPROLOL FUMARATO 10MG COMPRIMIDO	5MG DÍA	5MG DÍA	5MG DÍA	5MG DÍA
ATENOLOL 50MG COMPRIMIDO
IMIPENEM + CILASTATÍN 500MG AMPOLLA
ANFOTERICINA B 50MG AMPOLLA
PIPERACILINA + TAZOBACTAM 2,5G AMPOLLA
PARACETAMOL 1GR
DIFENHIDRAMINA 50MG AMPOLLA
HIDROCORTISONA AMPOLLA
FUROSEMIDA 20MG AMP.
NITROGLICERINA AMPOLLA 5ML
MORFINA CLORHIDRATO 10MG/ML AMPOLLA
CARBONATO DE CALCIO COMPRIMIDO
FLUCONAZOL 100MG COMPRIMIDO
VITAMINA K 10MG AMPOLLA
DEXTROPPOXIFENO AMPOLLA
FILGRASTRIM SC AMPOLLA
HEPARNA SÓDICA 5000UI SC AMPOLLA
CREATININA SÉRICA	1.5	1.5	1.4	1.47
EVENTO ADVERSO				
OBSERVACIONES				Biopsia: sin signos de rechazo agudo celular grado 0. CD4 -