



RESUMEN EJECUTIVO

Guía de Práctica Clínica Trasplante Renal



VERSIÓN COMPLETA de la Guía de Práctica Clínica Trasplante Renal en:
<http://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-desarrolladas-utilizando-manual-metodologico/>

MINISTERIO DE SALUD. RESUMEN EJECUTIVO GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA TRASPLANTE RENAL. SANTIAGO: MINSAL.
Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.
Fecha de Publicación: 2020

RECOMENDACIONES DE LA GUÍA

RECOMENDACIONES	GRADO DE RECOMENDACIÓN	CERTEZA EN LA EVIDENCIA
<p>1. En personas con trasplante renal de bajo riesgo o con Panel <i>Reactive antibody (PRA)</i> menor a 20%, el Ministerio de Salud SUGIERE una inducción con antagonistas de receptor IL-2 por sobre una inducción con anticuerpo policlonal (timoglobulina).</p> <p>Comentarios del Panel de Expertos:</p> <p><i>El panel considera que la gran mayoría de las personas con trasplante renal de bajo riesgo o con PRA menor a 20% debiera recibir antagonistas de receptor IL-2. Sin embargo existe cierta incertidumbre que dicha terapia mejore la sobrevida del injerto a largo plazo. Esta recomendación no se aplica para pacientes con PRA <20% con Anticuerpo donante específicos.</i></p>	CONDICIONAL	<p>BAJA</p> <p>⊕ ⊕ ○ ○</p>
<p>2. En personas con trasplante renal de alto riesgo inmunológico o Panel <i>Reactive antibody (PRA)</i> mayor o igual a 20%, el Ministerio de Salud SUGIERE la inducción con anticuerpo policlonal (timoglobulina) por sobre antagonistas de receptor IL-2.</p> <p>Comentarios del Panel de Expertos:</p> <p><i>Pacientes con un riesgo inmunológico aumentado podrían beneficiarse especialmente del uso de timoglobulina. En este sentido, la presencia de anticuerpos donantes específicos, no importando el %PRA, se considera una condición de alto riesgo inmunológico.</i></p> <p><i>El uso de timoglobulina podría reducir la probabilidad de rechazo en comparación con antagonistas de receptor IL-2. Sin embargo podría aumentar discretamente el riesgo de cáncer o infecciones. La selección de la terapia de inducción debiera considerar estos efectos como parte del balance riesgo-beneficio.</i></p>	CONDICIONAL	<p>BAJA</p> <p>⊕ ⊕ ○ ○</p>
<p>3. En personas con trasplante renal, el Ministerio de Salud SUGIERE utilizar los inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus, tacrolimus XL) como droga principal por sobre usar inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus).</p> <p>Comentarios del Panel de Expertos:</p> <p><i>El uso de inhibidores de calcineurina reduce el riesgo de rechazo agudo y posiblemente el riesgo de presentar pérdida del injerto. Sin embargo, en comparación con inhibidores de mTOR, aumenta el riesgo de infección por citomegalovirus y podría aumentar el riesgo de cáncer.</i></p>	CONDICIONAL	<p>MODERADA</p> <p>⊕ ⊕ ⊕ ○</p>

Si bien el panel considera que la mayoría de las personas con trasplante renal se beneficiarían de utilizar inhibidores de calcineurina como droga principal, en personas con cáncer de piel o de novo debería valorarse el uso de inhibidores de mTOR en combinación con inhibidores de calcineurina. En casos infrecuentes, se podría utilizar inhibidores de mTOR en concomitancia con micofenolato mofetil o sódico.

4. En personas con trasplante renal en que se considera apropiado el uso de inhibidores de calcineurina, el Ministerio de Salud SUGIERE utilizar tacrolimus (tacrolimus, tacrolimus XL) por sobre ciclosporina.

Comentarios del Panel de Expertos:

El uso de tacrolimus probablemente es una mejor opción para la mayoría de los pacientes, dado que reduce el riesgo de rechazo agudo y posiblemente sobrevida del injerto a largo plazo.

Tacrolimus tiene efectos metabólicos relevantes más frecuentes que ciclosporina, en particular, aumenta el riesgo de diabetes post trasplante. Este riesgo es mayor en el subgrupo de pacientes con síndrome metabólico y afroamericanos. En este subgrupo de pacientes, así como diabéticos conocidos, se podría considerar el uso de ciclosporina, balanceando la relación riesgo beneficio en cada paciente. Así mismo en aquellos pacientes, que presenten como complicación diabetes post trasplante se podría considerar el uso de ciclosporina en vez de tacrolimus.

Por otra parte, tacrolimus reduce la probabilidad de efectos adversos estéticos, los cuales pueden resultar particularmente importantes para niños o adolescentes y mujeres.

Finalmente, el panel considera que en personas que se encuentran bien controlados con ciclosporina y sin efectos adversos importantes pueden continuar con su tratamiento sin necesidad de cambiarse a tacrolimus.

CONDICIONAL

BAJA



<p>5. En pacientes pediátricos con trasplante renal, el Ministerio de Salud SUGIERE mantener el uso de corticoides en adición al tratamiento inmunosupresor por sobre suspenderlos luego de un periodo post-trasplante.</p> <p>Comentarios del Panel de Expertos:</p> <p><i>Los corticoides pueden ayudar a disminuir el riesgo de rechazo, sin embargo, pueden tener efectos adversos, especialmente sobre el crecimiento. Si la condición clínica lo permite, la dosis de corticoides debiera reducirse en forma precoz.</i></p> <p><i>Niños y niñas prepuberales de bajo riesgo inmunológico podrían beneficiarse del uso de protocolos sin corticoides.</i></p>	CONDICIONAL	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○ ○
<p>6. En personas con trasplante renal en tratamiento con inhibidores de calcineurina con deterioro progresivo de la función renal de origen no aloimmune, el Ministerio de Salud SUGIERE mantener el tratamiento con inhibidores de calcineurina por sobre cambiar a inhibidores de mTOR.</p> <p>Comentarios del Panel de Expertos:</p> <p><i>El panel considera que no existe evidencia respecto de la efectividad de cambiar un inhibidor de calcineurina por inhibidores de mTOR en personas con deterioro progresivo de la función renal de origen no aloimmune. Por el contrario, evidencia indirecta sugiere que el uso de inhibidores de mTOR como droga principal podría aumentar el riesgo de rechazo y de pérdida del injerto.</i></p>	CONDICIONAL	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○ ○
<p>7. En personas con trasplante renal que desarrollan cáncer durante su tratamiento con inhibidores de calcineurina, el Ministerio de Salud SUGIERE cambiar el tratamiento a inhibidores de mTOR por sobre mantener inhibidores de calcineurineurínicos en dosis habituales como droga habitual</p> <p>Comentarios del Panel de Expertos:</p> <p><i>Esta recomendación se basa en evidencia indirecta que muestra que el uso de inhibidores de calcineurina podría aumentar el riesgo de cáncer, y por tanto el riesgo de recurrencia o progresión. Sin embargo, el uso de inhibidores de mTOR podría aumentar el riesgo de rechazo y de pérdida del injerto, por lo que las personas y profesionales de salud debieran sopesar estos efectos para tomar la decisión final.</i></p>	CONDICIONAL	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○ ○

8. En personas con trasplante renal con alto riesgo de retraso de la función del injerto, el Ministerio de Salud SUGIERE la inducción con antagonistas del receptor IL-2 por sobre anticuerpo policlonal (timoglobulina)

Comentarios del Panel de Expertos

El panel consideró que en esta población el uso de anticuerpo policlonal podría no ofrecer un beneficio y, por el contrario, podría aumentar los riesgos de infecciones o cáncer.

Se considera alto riesgo de retraso de la función del injerto: DCE, IF >24h, PCR previo a la extracción, Scr >1,5mg/dL.

CONDICIONAL

MUY BAJA



Las recomendaciones fueron formuladas durante el año 2018 utilizando el sistema GRADE.

DESCRIPCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL PROBLEMA O CONDICIÓN DE SALUD

ANTECEDENTES

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es una alteración de la función y/o estructura renal producida por un grupo heterogéneo de enfermedades o condiciones, que afectan distintas estructuras renales (compartimiento glomerular, intersticial o vascular) durante al menos 3 meses (1).

En adultos, las principales causas de enfermedad renal crónica son la diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, enfermedades autoinmunes y glomerulopatías (2). La etiología de la enfermedad renal crónica en niños difiere del adulto siendo las principales la nefropatía del reflujo, la displasia e hipoplasia renal y las glomerulonefritis crónica (3).

El trasplante renal es el tratamiento de elección para pacientes con enfermedad renal crónica terminal que requieren tratamiento de sustitución (4). El trasplante está indicado, en personas en diálisis y en aquellos pacientes que están en etapa 4 que cumplan con criterios de inclusión para acceso a trasplante renal, según normas técnico administrativas relativas a la ley 19.966 que establece un Régimen de Garantía en Salud (AUGE) para ERCT (5).

El proceso de derivación al programa de trasplante debe ser realizado por el Médico Nefrólogo tratante, siguiendo los criterios de inclusión y criterios de exclusión los establecidos en las regulaciones vigentes.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad renal crónica terminal es un problema de salud pública global. En el mundo más de 840 millones de personas tienen algún grado de enfermedad renal crónica, y 3,9 millones se encuentran en diálisis (6).

Se estima que entre un 11 y 13 % de la población general mundial presenta ERC (7) la cual es variable según nivel socio económico, etnia entre otras determinantes de salud (8). La prevalencia en Chile de ERC en etapas 3a a 5 en la población general, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017, es de 3% superior a la descrita en la ENS 2009-2010 de 2,7% (9). Se estima que la prevalencia de etapa 4 y 5 es de 0.5% a nivel poblacional, cifra que llega al 1.4% en personas con diabetes mellitus, principal factor de riesgo.

En relación con la terapia de sustitución renal en Latinoamérica, la prevalencia de sustitución aumentó de 119 pacientes por millón de habitantes (pmp) en 1991 a 669 pmp en 2013. Solo 7 países tienen una prevalencia por encima de la media: Panamá, Brasil, Argentina, Uruguay, Chile, estado de Jalisco (México) y Puerto Rico, que reportaron tasas entre 663 a 1.740 pacientes pmp (10).

Reportes demuestran un aumento de la prevalencia en todas las modalidades de terapia de reemplazo renal (TRR), siendo en hemodiálisis (HD) 442 pmp, 67 pmp en diálisis peritoneal (DP) y 159 pmp con trasplante renal funcionando. Aun cuando la HD continúa siendo el tratamiento con mayor prevalencia de la región (87%), la tasa de trasplante renal se incrementó desde 3,7 pmp en 1987 hasta 19,4 pmp en 2013 (10).

En Chile, según el Registro de hemodiálisis de la Sociedad Chilena de Nefrología, de las personas en hemodiálisis crónica el 24.9% son candidatos a trasplante renal, el 56% no desea ser trasplantado por diferentes razones dentro de las que incluye en su mayoría sentirse bien con el tratamiento (2).

Respecto a los números de trasplante de órganos en Chile según reportes de la Coordinación nacional de trasplante dependiente de la Subsecretaría de Redes Asistenciales el año 2019, se reportaron 533 trasplantes totales, de órganos de donante cadáver, de los cuales 311 fueron trasplantes renales, Tabla 1. Adicionalmente, durante el mismo año reportado, se hicieron 112 trasplantes renales de donantes vivos (11).

Tabla 1 Número total de trasplantes de riñón por año en Chile.

Año	2015	2016	2017	2018	2019
Números absolutos de personas trasplante renal de donantes cadáver	209	222	292	212	311

Fuente: elaboración propia en base a Coordinación nacional de trasplante dependiente de la Subsecretaría de Redes Asistenciales

Respecto al trasplante renal en Chile los principales datos hacen referencia a una tasa de trasplante en Chile de 17 pmp pacientes. De acuerdo con el registro del Fondo Nacional de Salud (FONASA) de pacientes atendidos por el sistema público, el año 2019 se hicieron 1571 prestaciones en torno al trasplante renal, 1192 hacen referencia a estudio pre-renal, 275 a trasplante y 103 a rechazo. En relación al trasplante la mediana de edad fue de 43 años (DS 18.09), con mayor proporción de hombres (55.6%) que de mujeres (44.3%). Al desagregar por seguro, el 55% de los trasplante fue en personas afiliadas a Fonasa B, el 20% a Fonasa D, y el 25% para Fonasa A y C, mientras que los 3 centros con mayor número cirugías fueron el Barros Luco (22.55%), Salvador (17.82%) y Sótero (12.36%) (12).

En tanto los trasplantes de menores de 15 años, se reportan 32 de los cuales un 56.2 % son hombres y un 43.7 % mujeres, la mayoría del trasplante provienen de FONASA A (65.6%) seguida de FONASA B (18.7%). Además, al evaluar el número total de prestaciones totales de trasplante renales por año, se observa que el 84.3% de ellos se realizó en Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna (Santiago, Providencia) (12).

El trasplante renal disminuye la mortalidad en relación a mantenerse en diálisis y es costo efectivo (13), en consecuencia, se debe priorizar dicha terapia en los pacientes que cumplen con los requisitos y fortalecer las campañas de donación de órganos.

RIESGO INMUNOLÓGICO

En 1969, Patel y Terasaki demostraron por primera vez que anticuerpos preformados HLA donante específicos clase I se relacionaban con rechazo hiperagudo. Desde entonces, distintas técnicas se han ido implementando. Inicialmente se utilizaron técnicas en células (linfocitotoxicidad mediada por complemento – CDC assay) (14). Posteriormente, esta técnica, fue mejorada la sensibilidad con anticuerpos antiglobulina humana (CDC-AHG assay) (15), detección de anticuerpos HLA en fase sólida con ELISA (16), FlowPRA con citometría de flujo (17) y finalmente la detección de anticuerpos individuales y/o tamizaje en fase sólida single antigen beads – microesferas con antígenos HLA individuales (18).

Desde la aparición de técnicas más sensibles para identificar la presencia en sangre venosa periférica de anticuerpos antiHLA, primero mediante técnicas en fase celular de citometría de flujo, para su uso en pruebas cruzada (Crossmatch) como por otro lado técnicas en fase sólida como ELISA, Flow-PRA (19) y single antigen beads – microesferas con antígenos HLA individuales (20); esta definición de riesgo inmunológico se ha complejizado.

Históricamente, se ha asumido por simplicidad de la interpretación clínica que el riesgo inmunológico es una variable dicotómica, bajo o alto riesgo inmunológico. Esta variable, se definió en relación a diferentes umbrales de porcentaje de PRA (Porcentaje de Anticuerpos Reactivos con panel). Este parámetro es fácil de interpretar y permite además utilizarlo como una herramienta para acordar protocolos de inmunosupresores, tanto inmunosupresión de inducción como de mantención. Los Estudios Aleatorizados Controlados se han definido en torno a dicho parámetro y en consecuencia la labor clínica ha emulado dichas indicaciones con mayores o menores variaciones para aplicar los protocolos internacionales en los locales.

Sin embargo, el PRA mide la amplitud (“broad”) estimada de anticuerpos HLA asignándole una relevancia en términos de porcentaje a cada anticuerpo HLA según su prevalencia poblacional. Inicialmente, al efectuar dicho PRA con CDC (Complement-Dependent Cytotoxicity, conocido también como linfocitotoxicidad dependiente de complemento) en una placa de Terasaki, se efectuaba este cálculo dependiendo del porcentaje de pocillos que reaccionaban al lisarse los linfocitos de una población de donantes conocidos. Sin embargo, como se utilizan como blanco linfocitos totales, hay que tener presente que se detectan fundamentalmente anticuerpos anti HLA clase I (21).

Si se conoce la tipificación de antígenos HLA (clase I A y B; clase II DR) de una población de linfocitos de donantes chilenos se podría establecer la prevalencia de dichos antígenos y establecer la importancia relativa de los mismo en nuestra población. De esta manera, se explica que dada que la prevalencia de dichos antígenos es diferente, típicamente, A2, DR4 son antígenos muy prevalentes, y en consecuencia tener anticuerpos contra dichos antígenos aumenta significativamente el PRA. Al evolucionar la técnica de medición de dichos Anticuerpos HLA, a técnicas más sensibles como la citometría de flujo y actualmente la detección de anticuerpos con técnicas en fase sólida (microesferas con antígenos HLA individuales), se lograron determinar anticuerpos que previamente no se detectaban con las técnicas menos sensibles. Además, estas nuevas técnicas de medición de anticuerpos, permiten mediante programas computacionales, efectuar una PRA virtual (calculado en base a la frecuencia antigénica de la población de donantes) y un crossmatch virtual -XMv (presencia de anticuerpo específico anti donante determinando los antígenos HLA no aceptables para un receptor) (22).

La disrupción de esta nueva técnica de medición de anticuerpo HLA, tuvo como consecuencia el aumento abrupto de pacientes con PRA calculado o virtual mayor que el establecido por CDC. El aumento del %PRA calculado con la técnica de detección de anticuerpos con técnicas en fase sólida (microesferas con antígenos HLA individuales), se puede explicar, tanto por la mayor sensibilidad de la técnica como por la detección de anticuerpos anti HLA clase II, principalmente DQ y DP que antes no eran posibles de medir.

Desde la aparición de la detección de anticuerpos con técnicas en fase sólida, se han efectuado estudios muy relevantes para utilizar dicha herramienta en un nuevo paradigma en la evaluación del riesgo inmunológico. Entre estos intentos, destaca el grupo de Paris Transplant. En estudios multicéntricos, retrospectivos, basados en bases de datos centralizadas y rigurosos, se logró establecer primero que independientemente del %PRA, la presencia de anticuerpos dirigidos contra los antígenos HLA del donante (DSA, donor specific antibody) se correlaciona con riesgo de rechazo humoral y con pérdida del injerto a 10 años (23). Este riesgo se relaciona con el rango de MFI, siendo mayor en presencia de DSA con MFI >3000 y máxima con DSA >6000. Un metaanálisis publicado en 2013 (24) que revisaron 7 estudios retrospectivos, que incluyeron 1119 pacientes. En este estudio, la presencia de ADE y crossmatch por citometría de flujo negativo, duplicó el riesgo relativo de rechazo humoral agudo (RR 1,98; IC95% 1,36-2,89; $p < 0,001$) y de pérdida del injerto (RR 1,76; IC95% 1,13-2,74; $p = 0,01$). Sin embargo, la técnica de detección de anticuerpos microesferas con antígenos HLA individuales es una técnica semicuantitativa, por lo que no se pueden establecer umbrales comparables entre los diferentes centros del mundo. Es por esto que cada centro de histocompatibilidad, debe definir su propio umbral de positividad, que para nuestro centro en Chile es 500MFI. Las razones técnicas para esto exceden los objetivos de la presente guía, por lo que no se profundizará en dicha precisión (25).

En muchos centros de trasplante del mundo y en Francia en particular, la presencia de DSA es lo que actualmente se toma en consideración para indicar una terapia inmunosupresora de inducción independiente del PRA. Sin embargo, existe la posibilidad teórica, que una mayor PRA determine la presencia de un “sistema inmune más activo” y en algunos estudios retrospectivos se ha asociado con la aparición de DSA de novo post trasplante (26). Volviendo a la importancia de la presencia de DSA preformados, Lefaucheur y Loupy mostraron que la mejor curva de ROC para predecir ABMR y pérdida del injerto se lograba al detectar la presencia de DSA inmunodominante en pretrasplante (Peak DSA) y el día del trasplante (23). Aun así aproximadamente 2/3 de los pacientes con DSA detectados de esta manera y con MFI >3000, no hicieron ABMR ni perdieron el injerto por causa aloinmunitaria en su seguimiento. Aunque la relevancia de DSA está establecida a firme, su correlación con ABMR y pérdida del injerto es no es infalible. En este esfuerzo, Loupy et al mostró en un estudio multicéntrico, poblacional de 1016 pacientes, que aquellos pacientes con anticuerpos donante específicos fijadores de complemento tuvieron una sobrevida del injerto a 5 años sólo de un 54%, en comparación con aquellos ADE no fijadores de complemento que tuvieron una sobrevida del injerto del 94% ($p < 0,001$) (27). En un posterior metaanálisis para confirmar dichos resultados en otras cohortes y con otras técnicas de medición de anticuerpos fijadores de complemento para C1, C3d y C4d así como también de determinar la relevancia de las subpoblaciones de inmunoglobulinas G, mostró que la activación del complemento no sólo es una vía fisiopatológica relevante, sino que clínica también y que su medición se correlaciona con el riesgo de ABMR y pérdida del injerto. Así mismo, se mostró que la presencia de Ac HLA IgG 1 y 3 son más riesgosos en términos de montar una cascada aloinmunitaria que Ac HLA IgG 2 y 4 (28).

La literatura en relación a la presencia de DSA y su capacidad de fijación de complemento, subclases de IgG y la interpretación concomitante con otras técnicas como citometría de flujo o Matchmaker para la asignación de órganos, medir riesgo aloinmunitario en postrasplante como es riesgo de DSA de novo está en constante evolución.

Esto implica que la definición que se haga en esta guía estará sujeta a cambios constantes y debe resumir no sólo la nueva información científica si no también hacerse cargo de la información clásica, puesto que dicha información fue la utilizada para definir y asignar la inmunosupresión a distintas cohortes de pacientes trasplantados en el mundo. Dicho esto, asumiendo que el riesgo aloinmunitario como un “continuum” y se acuerda una definición de riesgo aloinmunitario por razones operativas.

En esta guía el riesgo inmunológico será definido considerando las variables clásicas e introduciendo la relevancia de los anticuerpos donantes específicos (ADE). No es posible, no introducir la variable del PRA y/o los factores de riesgo de inmunización puesto que así se han definido para administrar una u otra terapia en los estudios clínicos que se evaluaron en esta guía. Es así como teniendo en consideración las variables clásicas, se considerará como factores de riesgo de inmunización o eventos sensibilizantes, el embarazo, las transfusiones de hemoderivados y el número de trasplantes previos).

El grado de inmunización contra antígenos HLA se expresará en relación al porcentaje de reacción antigénica por panel - PRA (técnica de linfocitotoxicidad mediada por complemento -CDC,) y/o medido en la actualidad en Chile y el mundo, con su contra parte virtual con antígenos HLA individuales por microesferas con antígenos HLA individuales - PRAv. Se tomará en consideración el punto de corte más frecuentemente utilizado en los estudios clínicos, para alto riesgo inmunológico como PRA>20%. Sin embargo, la presencia de una ADE en sueros históricos y/o al momento del trasplante y/o en la evolución del post trasplante se considerará como una condición de ALTO riesgo inmunológico a cualquier PRA.

Especial consideración y cuidado, hay que tener en la situación en que tenemos PRAv<19% o señalado en el informe del ISP como PRAv<1% que enfatiza la presencia de anticuerpos HLA pero que pueden ser Cw, DQ α , DP α o DP β . Al no ser anticuerpos HLA “clásicos”, estas clases de Ac HLA, no han sido incluidos en la medición del PRAv (clásicamente en el mundo hecha contra A, B, DR).

Por otra parte, podría suceder que, al momento del trasplante, se esté en presencia de un flow-XM (crossmatch por citometría de flujo) negativo, pero que al probar los sueros históricos del paciente, estos sean positivos. Se podría dar esta condición, en presencia de ADE históricos capaces de positivizar el flow-XM en sueros históricos. En estas circunstancias, podría suceder que los ADE estuviesen siempre presentes, por lo que el mismo tamizaje del XMv no haría pasar al receptor a la etapa del flow-XM o en forma circunstancial, por la presencia de anticuerpos HLA preformados en título fluctuantes que pudieron haber estado en el umbral de corte de la técnica (21). En este contexto, será al clínico o centro de trasplante aceptar trasplantar en dichas condiciones, teniendo en consideración que sólo es contraindicación formal para trasplante la presencia de un XM-CDC positivo a linfocito T.

Finalmente, podría suceder que un evento sensibilizante dentro de los meses previos al trasplante hiciera “virar” el flow-XM. Se sugiere, que, tras un evento sensibilizante arriba definido, se solicite un estudio de antígenos

individuales en clase I y II (especificidad por detección de anticuerpos con técnicas en fase sólida y NO un screening por detección de anticuerpos con técnicas en fase sólida (29).

Actualmente se considera el dato más preciso la presencia de ADE preformados y/o al momento del trasplante y/o en post trasplante. Es así como el grupo de trasplante de Paris, Loupy, Lefaucheur et al; mostraron que la mejor correlación con el riesgo aloinmunitario se obtiene al obtener la información de ADE históricos (ADE inmunodominante y su MFI peak) y al momento del trasplante (23). La información de las subclases de IgG (30), la capacidad para fijar complemento c1 (27), c3d (31) o c4d (28) y finalmente la titulación de ADE cuya relevancia clínica podría estar en el subgrupo de pacientes que tienen una densidad de Ac antiHLA tal alta, teniendo falsos negativos en técnicas de detección de Ac en fase solida (fenómeno prozona) (32).

Teniendo en consideración todos estos elementos, se define el riesgo inmunológico como:

Riesgo aloinmunitario	Bajo	Intermedio	Alto
PRAv (%)	0	1-19	>20
XM citometria flujo	Negativo	Negativo	Positivo
ADE	Negativo	Positivo MFI 500-999	Positivo \geq MFI1000

Nota: se sugiere considerar pacientes con eventos sensibilizantes significativos, en particular trasplante previo como pacientes de riesgo intermedio aunque no se pesquisen ADE y/o XM sea negativo. En este caso, habría que considerar la presencia de anticuerpos No HLA o a-HLA no cuantificables.

ANTECEDENTES DE INMUNOSUPRESIÓN

En la actualidad se dispone de múltiples esquemas de inmunosupresión tanto para inducción como para su mantención. Esta panoplia de alternativas terapéuticas disponibles, así como la indicación racional, balanceando riesgo (mortalidad, infección, cáncer y efecto metabólicos o cardiovasculares) y beneficio (disminuir riesgo de rechazo y pérdida del injerto) se hace complejo de establecer. En consecuencia, análisis individualizado y en la cabecera del enfermo es perentorio, haciendo un análisis continuo del riesgo/beneficio de dicha inmunosupresión junto con un consentimiento informado a los pacientes son necesarios.

Para comenzar, se deben establecer algunos paradigmas básicos:

Todos los pacientes, para evitar rechazo agudo y pérdida del injerto requieren, en distinta intensidad, de inmunosupresión, salvo posiblemente los excepcionales casos de trasplante de órgano sólido y tejidos entre gemelos homocigotos.

La inmunosupresión se puede clasificar en terapias de inducción y de mantención. Ambos tipos de inducción se han propuesto para reducir la presentación antigénica por parte de las células presentadoras de Antígenos (APC – antigen presenting cell) y reducir la tasa de rechazo agudo probado por biopsia antes del año de trasplante (26). La indicación de uno u otro agente biológico, dependerá de la definición de riesgo inmunológico y otras condiciones del paciente individual. (26).

Al comparar agentes linfodepletores con antagonistas del receptor de IL-2, en pacientes de bajo riesgo inmunológico, no hubo diferencias estadísticamente significativas, reduciendo la incidencia de rechazo agudo

probado por biopsia. Sin embargo, el uso de agente linfodepletores tuvo más complicaciones infecciosas (33). En una revisión sistemática de Cochrane, se mostró que al comparar la inducción con estos agentes vs placebo, consistentemente dichos fármacos lograron reducir el riesgo relativo (RR 0,77) de rechazo agudo probado por biopsia (34).

En pacientes de alto riesgo inmunológico, se suele utilizar inducción con anticuerpos policlonales (Timoglobulina) o monoclonales (Alemtuzumab) depletor linfocitarios. La evidencia con depletore linfocitarios es de moderada calidad y más escasa. Al comparar estos agentes con antagonistas del receptor de IL2, esos agentes reducen el riesgo de rechazo agudo, pero aumenta el riesgo de infección y cáncer. Sin embargo, el uso de agentes linfodepletores, no incrementan la sobrevida del injerto a largo plazo. Existen escasos estudios que comparen ambos tipos de fármacos depletore linfocitarios. Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti CD52 depletor linfocitario, que sólo ha sido aprobado por la FDA para su uso en Linfomas de estipe B y para el tratamiento de la esclerosis múltiple. La Agencia de Medicina de Europa, no aprueba este fármaco para su uso en dichas indicaciones. En trasplante renal, existen escasos estudios prospectivos aleatorizados y controlados. Adolecen de poder estadístico para establecer claramente su efecto sobre sobrevida del paciente e injerto o disminución del riesgo de rechazo agudo. En un metaanálisis (35), que incluyó 6 estudios aleatorizados controlados (446 pacientes en total) que comparaban directamente dichos agentes, mostró que no hubo diferencias significativas en reducción de rechazo agudo probado por biopsia (RR: 0.77; 95% CI: 0.51–1.18; P = .229) ni reducción de pérdida del injerto (RR: 0.81; 95% CI: 0.49–1.33; P = .411).

La inmunosupresión de mantención se inicia el día del trasplante, para completar la inhibición del sistema inmunológico y evitar montar la respuesta antígeno anticuerpo a mediano y largo plazo. La inmunosupresión reduce el riesgo de rechazo agudo probado por biopsia y pérdida del injerto de causa aloinmunitaria. Actualmente, se considera como un estándar clínico, el uso combinado de inmunosupresores, incluyendo inhibidores de calcineurina y un antiproliferativo o imTOR con o sin corticoesteroides. Al comparar Tacrolimus con Ciclosporina como inmunosupresores de primera línea, Tacrolimus ha demostrado disminuir el riesgo de rechazo agudo y pérdida del injerto (36). Al comparar micofenolato con azatioprina como agente antiproliferativo, un metaanálisis reciente que incluyó 19 estudios y 3143 pacientes, mostró que el uso de micofenolato, se asoció con menor tasa de rechazo agudo (RR 0.62, 95% IC 0.55–0.87) y mejor tasa de sobrevida del injerto (RR 0.76, IC 0.59–0.98) (37).

El uso acortado de esteroides o su no uso se sustenta en los conocidos efectos adversos de los mismos. Sin embargo, el uso de tacrolimus en conjunto con micofenolato o azatioprina, permiten un uso reducido tanto en tiempo como dosis de los corticoides (p ej. Llegar al mes post trasplante con prednisona en 5mg). En este contexto, los efectos adversos descritos clásicamente son menos severos.

Belatacept en trasplante renal. Belatacept es una proteína de fusión compuesta por la fracción Fc de IgG1 humana unida al dominio extracelular de CTLA-4, inhibiendo la coestimulación del linfocito T (38). Belatacept tiene la aprobación de la FDA y de EMA desde 2011, basado en 2 estudios de fase 3 – BENEFIT y BENEFIT-ext (39,40). Dichos estudios compararon el uso de novo (al momento del trasplante) y como inmunosupresión primera línea a Belatacept versus Ciclosporina, en dos poblaciones diferentes, trasplantados de donantes cadavéricos con criterio estándar y donantes vivos (estudio BENEFIT) y trasplantados de donantes cadavéricos con criterio expandido (estudio BENEFIT-EXT). Este fármaco se encuentra aprobado sólo para el uso de pacientes

VEB IgG (+), porque en pacientes seronegativos, el riesgo de PTLD asociado a dicho virus es mayor. Ambos estudios, se efectuaron con un diseño similar, aleatorizado (1:1:1), multicéntrico – internacional, ciego único, controlado en grupos paralelos, con un diseño de intención de tratar. Los pacientes fueron asignados a recibir un régimen intensivo vs menos intensivo de Belatacept y comparado con Ciclosporina. Todos se indujeron con Basiliximab, y recibieron de mantención micofenolato mofetil y glucocorticoides.

En el último seguimiento de BENIFIT , se observó que de un total de 666 participantes seguidos por 7 años, una reducción relativa del 43%, del desenlace combinado, de riesgo de muerte o pérdida del injerto al compararlo con el grupo de Ciclosporina (HR, 0.57; IC 95% 0.35;0.95; P=0.02) (41) . Por otra parte, la velocidad de filtración glomerular estimada por formula (VFGe), aumentó significativamente durante el período de observación ($p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre los grupos al comparar la frecuencia acumulativa de efectos adversos graves. Interesantemente, se observó un menor porcentaje de DSA en el grupo con Belatacept vs Ciclosporina. Estos datos en estudios retrospectivos recientes han sido confirmados y han mostrado además que dicho fármaco puede ser utilizado para cambiar de línea primaria de inmunosupresión en caso de nefrotoxicidad por ICN, disfunción crónica del injerto o microangiopatía trombótica asociada a ICN (42,43).

En el estudio BENEFIT- EXT, con 543 pacientes, no mostró una reducción significativa de mortalidad o sobrevida del injerto ni de la VFGe. Por otra parte, las tasas de rechazo agudo o efectos adversos fueron similares en ambos grupos, pero se volvió a observar una reducción de ADE comparado con el grupo de ciclosporina ($p \leq 0.0001$) (44) .

Referencias

1. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, División de Prevención y Control de Enfermedades. Recomendaciones Tratamiento Conservador No Dialítico de la Enfermedad Renal Crónica. 2019.
2. Sociedad chilena de nefrología registro de diálisis, Poblete Badal H. XXXVIII Cuenta de hemodiálisis crónica (hdc) en Chile (al 31 de agosto de 2018). 2018.
3. Francisco Cano S, Pía Rosati M, Viola Pinto S, Quiero X, Elizabeth Lagos R, Angela Delucchi B, et al. Trasplante renal en pediatría, una década de experiencia multicéntrica. *Rev Chil Pediatr*. 2001;72(6):504–15.
4. Gómez-Sánchez J, Gabilondo-Pliego B, Pablo Alessio-Robles L, del Carmen Manzano Robleda M, Bordes-Aznar J. ARTÍCULO ORIGINAL. Vol. 20, *Rev Invest Med Sur Mex*, Octubre-Diciembre. 2013.
5. Ley N° 19.966 - Regulación. Superintendencia de Salud, Gobierno de Chile. [Internet]. [cited 2020 Jan 27]. Available from: <http://www.supersalud.gob.cl/normativa/668/w3-article-554.html>
6. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: A systematic review. *Lancet*. 2015 May;385(9981):1975–82.
7. Institute for Health Metrics and Evaluation.
8. Webster AC, Nagler E V, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet (London, England)*. 2017 Mar;389(10075):1238–52.
9. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 (ENS): Resultados. 2010.
10. Gonzalez-Bedat MC, Rosa-Diez G, Ferreiro A. El Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal: la importancia del desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica. *Nefrol Latinoam*. 2017 Jan;14(1):12–21.
11. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Balance Nacional del Sistema de Donación, Procuramiento y Trasplante 2019 [Internet]. 2020 [cited 2020 Jan 27]. Available from: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/01/2020.01.03_PRESENTACION-DONACION-Y-TRASPLANTES.pdf
12. Fondo Nacional de Salud (FONASA), Registros de Trasplante, 2019. No publicado.
13. Rosselli D, Rueda J-D, Diaz C. Cost-effectiveness of kidney transplantation compared with chronic dialysis in end-stage renal disease. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2015;26(4):733.
14. Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 1969;280(14):735–9.
15. Fuller TC, Cosimi AB, Russell PS. Use of an antiglobulin-ATG reagent for detection of low levels of alloantibody—improvement of allograft survival in presensitized recipients. *Transplant Proc* [Internet]. 1978 Jun [cited 2020 Feb 5];10(2):463–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/354136>
16. Kao KJ, Scornik JC, Small SJ. Enzyme-linked immunoassay for anti-hla antibodies—an alternative to panel studies by lymphocytotoxicity. *Transplantation*. 1993;55(1):192–6.

17. Bryan CF, Baier KA, Nelson PW, Luger AM, Martinez J, Pierce GE, et al. Long-term graft survival is improved in cadaveric renal retransplantation by flow cytometric crossmatching. *Transplantation*. 1998 Dec 27;66(12):1827–32.
18. Colombo MB, Haworth SE, Poli F, Nocco A, Puglisi G, Innocente A, et al. Luminex technology for anti-HLA antibody screening: Evaluation of performance and of impact on laboratory routine. *Cytom Part B - Clin Cytom*. 2007 Nov;72(6):465–71.
19. Ercilla MG, Martorell J. Estudio inmunológico de la pareja donante-receptor. *Nefrología*. 2010;30(SUPPL. 2):60–70.
20. Leffell MS, Montgomery RA, Zachary AA. The changing role of antibody testing in transplantation. *Clin Transpl* [Internet]. 2005 [cited 2020 Feb 5];259–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17424745>
21. Gebel HM, Bray RA, Nickerson P. Pre-Transplant Assessment of Donor-Reactive, HLA-Specific Antibodies in Renal Transplantation: Contraindication vs. Risk. *Am J Transplant* [Internet]. 2003 Dec [cited 2020 Feb 5];3(12):1488–500. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1600-6135.2003.00273.x>
22. Bray RA, Nolen JDL, Larsen C, Pearson T, Newell KA, Kokko K, et al. Transplanting the highly sensitized patient: The emory algorithm. *Am J Transplant*. 2006 Oct;6(10):2307–15.
23. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Aug;21(8):1398–407.
24. Mohan S, Palanisamy A, Tsapepas D, Tanriover B, Crew RJ, Dube G, et al. Donor-specific antibodies adversely affect kidney allograft outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(12):2061–71.
25. Konvalinka A, Tinckam K. Utility of HLA antibody testing in kidney transplantation. Vol. 26, *Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2015. p. 1489–502.
26. Hidalgo LG, Campbell PM, Sis B, Einecke G, Mengel M, Chang J, et al. De Novo Donor-Specific Antibody at the Time of Kidney Transplant Biopsy Associates with Microvascular Pathology and Late Graft Failure. *Am J Transplant* [Internet]. 2009 Nov [cited 2020 Feb 5];9(11):2532–41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-6143.2009.02800.x>
27. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, Van Huyen JPD, Mooney N, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1215–26.
28. Bouquegneau A, Loheac C, Aubert O, Bouatou Y, Viglietti D, Empana JP, et al. Complement-activating donor-specific anti-HLA antibodies and solid organ transplant survival: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2018 May 1;15(5).
29. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FHJ, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and Non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013 Jan 15;95(1):19–47.
30. Valenzuela NM, Schaub S. The biology of IgG subclasses and their clinical relevance to transplantation. Vol. 102, *Transplantation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. S7–13.

31. Sicard A, Ducreux S, Rabeyrin M, Couzi L, McGregor B, Badet L, et al. Detection of C3d-binding donor-specific anti-HLA antibodies at diagnosis of humoral rejection predicts renal graft loss. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Feb 1;26(2):457–67.
32. Tambur AR, Wiebe C. HLA diagnostics: Evaluating DSA strength by titration. Vol. 102, *Transplantation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. S23–30.
33. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2006 Nov 9;355(19):1967–77.
34. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplantation recipients: A meta-analysis of randomized trials. In: *Transplantation*. 2004. p. 166–76.
35. Zheng J, Song W. Alemtuzumab versus antithymocyte globulin induction therapies in kidney transplantation patients. Vol. 96, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017.
36. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: Meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *Br Med J*. 2005 Oct;331(7520):810–4.
37. Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: A systematic review. *Transplantation*. 2009 Mar;87(6):785–94.
38. Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, Tso P, Shirasugi N, Strobert E, et al. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant*. 2005 Mar;5(3):443–53.
39. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT Study). *Am J Transplant*. 2010;10(3):535–46.
40. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT Study). *Am J Transplant*. 2010;10(3):547–57.
41. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaité L, et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jan 28 [cited 2020 Jan 28];374(4):333–43. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1506027>
42. Ulloa CE, Anglicheau D, Snanoudj R, Scemla A, Martinez F, Timsit MO, et al. Conversion From Calcineurin Inhibitors to Belatacept in HLA-sensitized Kidney Transplant Recipients With Low-level Donor-specific Antibodies. *Transplantation*. 2019 Oct 1;103(10):2150–6.
43. Darres A, Ulloa C, Brakemeier S, Garrouste C, Bestard O, Del Bello A, et al. Conversion to Belatacept in Maintenance Kidney Transplant Patients: A Retrospective Multicenter European Study. *Transplantation*. 2018 Sep 1;102(9):1545–52.

44. Durrbach A, Pestana JM, Florman S, del Carmen Rial M, Rostaing L, Kuypers D, et al. Long-Term Outcomes in Belatacept- Versus Cyclosporine-Treated Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys: Final Results From BENEFIT-EXT, a Phase III Randomized Study. *Am J Transplant*. 2016 Nov 1;16(11):3192–201.

OBJETIVO Y ALCANCES DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Objetivo General: Generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible acerca del manejo de personas con trasplante renal, con foco en la inmunosupresión.

Tipo de pacientes y escenario clínico: Personas con trasplante renal que reciben atención en el nivel secundario y terciario de salud en el sector público y privado de salud.

Usuarios de la Guía: Todos los profesionales de salud con responsabilidades en personas con trasplante renal.

MÉTODOS

Para la elaboración de esta Guía se constituyó un **equipo elaborador** compuesto por: un Coordinador Temático de la Guía; Asesores Metodológicos; Responsables de la búsqueda y síntesis de evidencia; y un Panel de Expertos compuesto por clínicos, referentes del Ministerio de Salud y del Fondo Nacional de Salud (FONASA) y, en los casos que fue posible, personas que tuvieran la patología o condición de salud.

Priorización de preguntas clínicas

Se realizó la priorización de las preguntas para la actualización. El equipo elaborador planteó todas las potenciales preguntas, definiendo claramente la población, intervención y comparación y se definió que para la presente elaboración se responderían las siguientes preguntas:

1. En personas con trasplante renal de bajo riesgo o con PRA menor a 20% se debe realizar inducción con Antagonistas de receptor IL-2 o no?
2. ¿En personas con trasplante renal de bajo riesgo inmunológico o PRA<20% se debe usar un Antagonistas de receptor IL-2 comparado con Anticuerpo Policlonal (conejo) (Timoglobulina) como tratamiento de inducción?
3. ¿En personas con trasplante renal de alto riesgo inmunológico o PRA≥20% debe preferirse Antagonistas de receptor IL-2 comparado con Anticuerpo Policlonal (conejo) (Timoglobulina) como tratamiento de inducción?
4. ¿En personas con trasplante renal se debe usar en esquema de mantención inhibidores de mTOR (Sirolimus, Everolimus) versus Inhibidores de calcineurina (Ciclosporina, Tacrolimus, Tacrolimus XL)?
5. ¿En personas con trasplante renal se debe usar en esquema de mantención Ciclosporina versus Tacrolimus (Tacrolimus, Tacrolimus XL)?
6. En población pediátrica con trasplante renal, en el esquema de mantención, se debe usar corticoides comparado con no usar?
7. En personas con trasplante renal con antecedentes de deterioro progresivo de la función renal de origen no aloimmune en tratamiento con un Inhibidor de Calcineurina, se debe cambiar a un inhibidor de mTOR comparado con no cambiar (no minimización).
8. En personas con trasplante renal con antecedentes de cáncer en tratamiento con un Inhibidor de Calcineurina, se debe cambiar a un inhibidor de mTOR (minimización) comparado con no cambiar (no minimización).

9. En personas con trasplante renal con alto riesgo de retraso de la función del injerto ¿Se debe realizar inducción con Antagonistas de receptor IL-2 versus Anticuerpo Policlonal (conejo)?

Para esta pregunta se considera como Factores de retraso de función injerto:

DCE

IF >24h

PCR previo a la extracción

Scr >1,5mg/dL.

Para las preguntas 1 y 2 se generó una sola recomendación ya que ambas preguntas abordan la misma población.

Elaboración de recomendaciones GRADE

Las recomendaciones de esta Guía fueron elaboradas de acuerdo al sistema “Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation” (GRADE) (1). Luego de seleccionadas las preguntas a responder, se realizó la búsqueda y la síntesis de evidencia. Se utilizaron 4 estrategias de **búsqueda y síntesis de evidencia** en función de los resultados u outcomes buscados, a saber:

1. Efectos deseables e indeseables de la intervención versus comparación: La síntesis de evidencia se realizó con el formato de Tabla de Resumen de Hallazgos GRADE (Summary of Findings - SoF) cuando fue posible.
2. Valores y preferencias de los pacientes respecto a la intervención versus comparación.
3. Costos de la intervención y comparación
4. Costo efectividad de la intervención versus comparación.

► Ver más detalle en [Métodos](#)

Tras generar la búsqueda y síntesis de evidencia, el equipo elaborador **formuló de las recomendaciones** considerando su experiencia clínica o personal, la evidencia respecto a los desenlaces de interés (por ejemplo: mortalidad, días de hospitalización, calidad de vida, etc.), los valores y preferencias de los pacientes, viabilidad de implementación, uso de recursos y costos. Las recomendaciones fueron formuladas durante los meses de octubre y diciembre de 2018.

Para asegurar la permanente **vigencia de las recomendaciones** de esta Guía, se generó un sistema de notificación a través de una plataforma que identifica periódicamente estudios (revisiones sistemáticas y estudios primarios) que dan respuesta a las preguntas formuladas.

► Para mayor detalle consultar “Guía de Práctica Clínica Trasplante Renal” completa.

CÓMO INTERPRETAR LAS RECOMENDACIONES

El sistema GRADE distingue el grado de la recomendación y certeza de la evidencia sobre la cual se realiza la recomendación.

Grado de la recomendación

Las recomendaciones están estructuradas en base a una intervención y una comparación, la intervención es por lo general una intervención innovadora, mientras que la comparación es una intervención que está incorporada en la práctica clínica habitual. Las recomendaciones son clasificadas en recomendaciones fuertes y condicionales, a favor o en contra de la intervención.



Las recomendaciones fuertes y condicionales deben interpretarse de la siguiente manera:

FUERTE: Seguir la recomendación es la conducta más adecuada en **TODOS O EN CASI TODOS LOS CASOS**. No se requiere una evaluación detallada de la evidencia que la soporta. Tampoco es necesario discutir detenidamente con los pacientes este tipo de indicación.

Esta recomendación puede ser **Fuerte a Favor** o **Fuerte en Contra** de la intervención.

CONDICIONAL: Seguir la recomendación es la conducta más adecuada en la **MAYORÍA** de los casos, pero se requiere considerar y entender la evidencia en que se sustenta la recomendación. Asimismo, distintas opciones pueden ser adecuadas para distintos pacientes, por lo que el clínico debe hacer un esfuerzo para ayudar a los pacientes a escoger una opción que sea consistente con sus valores y preferencias.

Esta recomendación puede ser **Condicional a Favor** o **Condicional en Contra** de la intervención.

BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS: Son recomendaciones relacionadas con intervenciones que corresponden a estándares mínimos y necesarios para la atención en salud. Cuando estas recomendaciones son útiles, no es necesario evaluar la certeza de la evidencia o calificar la fortaleza, y se basarán en la experiencia del panel de expertos.

Estas recomendaciones estarán indicadas como **Buenas Prácticas Clínicas**.

Certeza de la evidencia

El concepto de certeza de la evidencia se refiere a la confianza que se tiene en que los estimadores del efecto son apropiados para apoyar una recomendación determinada. El sistema GRADE propone cuatro niveles de certeza en la evidencia:

Certeza	Definición
Alta ⊕⊕⊕⊕	Existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Moderada ⊕⊕⊕○	Existe una confianza moderada en el estimador de efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Baja ⊕⊕○○	La confianza en el estimador de efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Muy baja ⊕○○○	Existe muy poca confianza en el estimador de efecto. Es altamente probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.

El sistema GRADE considera de certeza alta los ensayos controlados aleatorizados y de baja certeza los estudios observacionales. Hay factores que pueden aumentar o disminuir la certeza de la evidencia inicial establecida a partir del diseño de los estudios:

- a) **Los estudios clínicos aleatorizados bajan la certeza de la evidencia**, si existen limitaciones en el diseño y ejecución del estudio; inconsistencia de los resultados; incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa; imprecisión; y sesgo de publicación o notificación.
- b) **Los estudios observacionales pueden subir en certeza de la evidencia**, si existe asociación fuerte; existencia de gradiente dosis-respuesta; y sesgo residual actuando en dirección contraria.

Ver más detalle en [Manual metodológico Desarrollo de Guías de Práctica Clínica](#).

EQUIPO ELABORADOR

El equipo elaborador que ha participado de la presente elaboración es responsable, según sus competencias, del conjunto de las preguntas y recomendaciones formuladas.

Coordinador Clínico	Camilo Ulloa Tesser. Médico Nefrólogo. Hospital Barros Luco. Clínica Alemana.
Coordinador Temático	Mélanie Paccot. Médico, MSc. Jefa Departamento Enfermedades No Transmisibles. División Prevención y Control de Enfermedades
Coordinador Metodológico	Patricia Kraemer. Coordinadora Metodológica. Departamento Evaluación Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria

Panel de expertos

Alvaro Kompatzki	Médico Urólogo Trasplantólogo. Hospital Sótero del Río.
Oscar Espinoza	Médico Nefrólogo. Clínica Santa María.
Jessica Galves	Enfermera. Hospital Barros Luco.
Susana Elgueta	Médico Inmunóloga. Sección de histocompatibilidad del Instituto de Salud Pública.
María Pía Rosati	Nefróloga Infantil. Hospital San Juan de Dios. Clínica Santa María.
Ana Mireya Ortiz	Médico Nefróloga. Académico Universidad Católica de Chile.
José Manuel Palacios	Médico Cirujano. Hospital San Juan de Dios. Clínica Alemana.
Jacqueline Pefaur	Médico Nefrólogo. Departamento Nefrología y Trasplante Hospital Barros Luco. Docente asociado Universidad de Chile.
Camilo Ulloa Tesser	Médico Nefrólogo. Hospital Barros Luco. Clínica Alemana.
Magdalena Walbaum	Kinesióloga. Departamento de Enfermedades No transmisibles.

Autor Background

Camilo Ulloa Tesser	Médico Nefrólogo. Hospital Barros Luco. Clínica Alemana.
----------------------------	--

Asesor metodológico

Ignacio Neumann Burotto	GRADE working group. Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente. Universidad Católica de Chile.
--------------------------------	--

Responsables de la búsqueda y síntesis de evidencia

Epistemontos Foundation¹	Búsqueda de evidencia de los efectos clínicos y magnitud de los beneficios y riesgos de las intervenciones.
Centro de evidencia UC¹	Gabriel Rada Giacaman; Gonzalo Bravo Soto; Luis Ortiz Muñoz; Macarena Morel Marambio; Rocío Bravo; María Francisca Verdugo. Elaboración de tablas de síntesis de evidencia de los efectos clínicos y magnitud de los beneficios y riesgos de las intervenciones.
Patricia Kraemer²	Búsqueda de Valores y preferencias de los pacientes.
Verónica Medina³	Búsqueda de costos de las intervenciones en Chile.
Sergio Poblete⁴	Búsqueda de evaluaciones económicas.

¹ La búsqueda de evidencia fueron externalizadas del Ministerio de Salud a través de licitación pública y adjudicada a las empresas señaladas.

² Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud

³ Departamento Plan de Beneficios FONASA.

⁴ Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud

Diseño, edición, desarrollo y mantención plataforma web

Miguel Contreras Torrejón	Ingeniero Informático. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud
----------------------------------	---

DECLARACIÓN DE POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERÉS

Del total de integrantes del equipo colaborador las siguientes personas declararon potenciales de conflictos de interés:

Alvaro Kompatzki, declara:

- Haber sido invitado a participar en congresos de trasplante por laboratorios Novartis y Sandoz
- Participa como investigador en Protocolo Transform de inmunosupresión patrocinado por Novartis.

Oscar Espinoza, declara:

- Haber recibido hasta 2015 aporte financiero para asistir a congreso Novartis, Sanofi, Gador.
- Haber dado dos conferencias a persona de Novartis.

Jessica Galves, declara:

- Invitación a Congreso de Trasplante y Nefrología, Laboratorio Sandoz.

María Pía Rosati, declara:

- Invitación a Congreso por los siguientes laboratorios: Gador y Sandoz.

Ana Mireya Ortiz, declara:

- Haber sido invitada a presentar un trabajo. Laboratorio Sanofi.

José Manuel Palacios, declara:

- Financiamiento asistencia a Congresos y Cursos (2012 -2017). Laboratorio Gabor, Laboratorio Sandoz y Laboratorio Novartis.

Jacqueline Pefaur, declara:

- Ha sido invitada a participar en congresos por laboratorios Gabor, Sandoz, Novartis, Roche y Sanofi.

Camilo Ulloa Tesser, declara:

- Invitación y financiamiento a congreso. Laboratorio Gabor
- Invitación como externo a reunión (Novartis). Declara haber recibido honorarios en una oportunidad.

Luego de analizar las declaraciones de los participantes, el equipo elaborador decidió no limitar la participación de estos colaboradores.

REFERENCIA

1. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2018 Jan 3];66(7):719–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312392>