

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO FACULTAD DE MEDICINA

38

PETROLEOS MEXICANOS

Hospital Central Sur de Alta Especialidad

EVALUACION DEL BASILIXIMAB EN LA PREVENCION DEL RECHAZO AGUDO EN EL TRANSPLANTE RENAL DE ALTO RIESGO EN EL H.C.S.A.E.

T E S I S PARA OBTENER EL TITULO DE: MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA P R E S E N T A :

Dr. Héctor Infante Sierra



Tutor de Tesis: Dr. Luis Alvarez Amador Asesor de Tesis: Dr. César Alejandro Arce Salinas

México, D. F.

30.09.2001 Septiembre 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

x *Judith López Zepeda*
Dr. Guillermo Hernández Morales
Director del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX.

Judith López Zepeda
Bra. Judith López Zepeda
Jefa del Departamento de Enseñanza e Investigación del
Hospital Central Sur de Alta Especialidad

[Signature]
Dr. Jesús Alvarado Caballero Hermosillo
Jefe de Investigación Médica del
Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX

[Signature]
Dr. Cesar Alejandro Arce Salinas
Jefe del Servicio de Medicina Interna del
Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX

[Signature]
Dr. Luis Alvarez Amador
Jefe del Servicio de Nefrología del
Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX

COORDINACIÓN DE ESPECIALIZACIONES
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

H. C. S. C. N.
SET. 28 2001
INVESTIGACION E INVERSA

**EVALUACION DEL BASILIXIMAB EN LA PREVENCIÓN DEL RECHAZO
AGUDO EN EL TRASPLANTE RENAL DE ALTO RIESGO.**

INDICE.....	3
ANTECEDENTES.....	4
JUSTIFICACIÓN.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	9
OBJETIVOS.....	9
METODOLOGÍA.....	10
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	10
TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS.....	11
RESULTADOS.....	15
CONCLUSIONES.....	17

ANTECEDENTES.

Desde el advenimiento de la Cirugía de Trasplante Renal en Boston en 1954 hasta su aparición en México en 1963 en el IMSS; han surgido diversos avances, tanto quirúrgicos como médicos, que permiten el incremento de la sobrevida de los pacientes e injertos y se relacionan con una mejor calidad de vida post-trasplante. Inicialmente, en los años arriba señalados, la sobrevida del injerto era considerablemente corta, relacionado con episodios frecuentes, graves y tempranos de rechazo; sin embargo, con el mejoramiento de las técnicas de conservación de órganos, una mejor y mayor procuración de éstos y el advenimiento de mejores y más específicos fármacos inmunosupresores, se han logrado enormes avances en este sentido. No obstante, aún hay subgrupos de pacientes en los que el riesgo de o perder los injertos tempranamente se hace mayor, ya sea por la dificultad para conseguir una adecuada o más completa compatibilidad tisular o por la enfermedad que da origen a la falla del órgano nativo; tal es el caso de los sujetos que reciben riñones de un donador cadavérico. A estos pacientes se les agrupa dentro del rubro de "alto riesgo inmunológico" y sus cifras de sobrevida, tanto las informadas en la literatura, como las evaluadas en la cohorte del Hospital, no son del todo halagüeñas. A la fecha, los esquemas de inmunosupresión, aún con el advenimiento de nuevos fármacos, como el FK-506 o el mofetil-micofenolato o las preparaciones de mayor biodisponibilidad de ciclosporina, muestran episodios de rechazo agudo de un 30 a 50% en el primer año post-trasplante en este grupo de pacientes.

Por otro lado, el uso de dosis altas de inmunosupresores, su combinación, o el empleo de agentes inmunoespecíficos como los anticuerpos monoclonales anti-CD3 (OK-T3), se relacionan con una mayor sobrevida del injerto, pero aumentan la posibilidad de desarrollar numerosos efectos deletéreos, tanto en el corto, como el largo plazo.

A raíz de estos eventos, numerosos investigadores y Centros de trasplante, han evaluado agentes biológicos dirigidos específicamente contra las células T y B, particularmente las primeras ; para detener o disminuir su activación, proliferación y amplificación y mejorar el perfil de la terapia anti-rechazo. En 1963, Woodruff demostró en modelos animales que los trasplantes tenían mejor sobrevida si se combinaban con un agente anti-linfocito intratorácico , desde 1967 estos agentes se han probado satisfactoriamente en seres humanos. Un importante avance en este campo se generó a mediados de los años 70, cuando se inició el uso de anticuerpos contra la molécula de superficie celular CD-25, que es el receptor de membrana de la interleuquina (IL)-2; los primeros ensayos con anticuerpos murinos completos, produjeron, como en otros ensayos con terapias biológicas, fenómenos de inactivación al anticuerpo extraño y la generación de proteínas anti-idiotipo y reacciones cruzadas. Por ello, se trató de "humanizar" más este anticuerpo a la fecha se cuenta con una quimera, mezcla murina y humana, poco antigénica, en proporción de 50% de cada componente génico, obtenida mediante clonación de DNA, hibridoma y técnica de biología molecular. Como se ha mencionado, esto favorece su tolerancia, disminuye la inmunogenicidad de la proteína y presenta una disminución muy significativa de las reacciones secundarias, sobre todo cuando se compara con el uso de los anticuerpos anti- CD-3 (anti-OKT3), en el cual se encuentran efectos secundarios más graves, como el síndrome de liberación de citocinas y casos graves de edema agudo pulmonar.

La acción terapéutica del anticuerpo contra la molécula CD-25, receptor de membrana de la IL-2, Basiliximab, es la siguiente: La IL-2 tiene como efecto la progresión de la señal de activación y proliferación celular, derivada de células T, estimulando su diferenciación, la IL-2 se fija a un receptor de alta afinidad localizado en las células T, que está constituido por tres proteínas transmembrana alfa (CD-25), beta (CD-122) y gamma (CD-132) ; uno de los eventos más tempranos, después de la activación de las células T, es la expresión del complejo molecular para recibir la señal de la IL-2, particularmente, de la proteína CD-25 que funciona como regulador de la expresión del receptor completo y que posteriormente se une a las otras dos moléculas del receptor que lo hace responder con alta sensibilidad a IL-2.

En la reacción injerto contra huésped ; el papel desempeñado por IL-2 y la activación linfocitaria subsecuente son parte fundamental del mecanismo de rechazo temprano contra el injerto, tanto por el mecanismo de expansión numérica de células T citotóxicas activadas , capaces de dañar el injerto, como por su capacidad de propiciar la liberación de diversas citocinas y factores de crecimiento celular ; como interferón gamma y Factor de necrosis tumoral , la amplificación de la respuesta inmune con el reclutamiento de otras células y la generación de moléculas de daño tisular. Una vez iniciada esta respuesta, se desencadena el episodio de rechazo agudo, particularmente en aquellos injertos en los que la compatibilidad, tanto del sistema principal de histocompatibilidad, como en los sistemas secundarios, es menor tal es el caso de los riñones provenientes de donadores cadavéricos.

El basiliximab, anticuerpo monoclonal quimérico, con región variable proveniente hibridomas murinos anti-CD25 (RFT5) y las regiones regiones constantes de las cadenas κ ligeras y pesadas de IgG1 humana, el RFT5 se enlaza específicamente y

con gran afinidad a la IL-2-Ra en las células T activadas lo que le confiere ser un poderoso inhibidor de la proliferación de células T; en contraste, las células T restantes que no expresan IL-2 no se ven afectadas. La dosis recomendada es de 20 mgs. por dosis aplicada el día 0 y otra el día 4 del trasplante renal, la vida media del fármaco es de 7 días que es de las más altas en comparación con otros monoclonales. Los efectos deletereos del fármaco son mínimos; en las series internacionales los eventos adversos documentados ocurrieron en menos del 20% de la población de estudio ; los eventos secundarios adversos más comunes fueron constipación, IVU y dolor, en el 48%, 46% y 42 %, respectivamente. No se registraron toxicidades graves , como el síndrome de liberación de citocinas o que se presentara incremento de la incidencia de infecciones.

JUSTIFICACION.

Hay 2 series de pacientes en las que se ha evaluado la eficacia y toxicidad del basiliximab, (ambas fueron realizadas de manera multicéntrica, en ensayos clínicos comparativos realizados metodológicamente de manera adecuada , tanto en Europa/Canadá y en los Estados Unidos) . Estos estudios definieron la eficacia del basiliximab en la disminución de la incidencia de episodios de rechazo agudo y pérdida de los injertos renales en los primeros 6 a 12 meses del trasplante, comparados con pacientes que recibieron triple esquema de inmunosupresión a dosis convencionales (azatioprina, prednisona y ciclosporina). En el estudio Europeo/Canadiense la población evaluada incluyó 380 pacientes que recibieron trasplante renal de donador cadavérico, de éstos, 193 pacientes fueron seleccionados al azar para recibir Basiliximab y 187 placebo. El estudio norteamericano incluyo 346 pacientes que recibieron trasplante renal cadavérico o de donador vivo relacionado ; 173 pacientes recibieron basiliximab y

173 placebo. Los principales resultados en el estudio Europeo mostraron una reducción en la incidencia de rechazo agudo de 32% en comparación de los tratados con placebo (30% Vs. 44%; $p=0.012$); mientras que en el estudio norteamericano se observó una reducción de la incidencia de los episodios de rechazo del 33%, en comparación con el grupo placebo (33% Vs. 46%; $p=0.005$), la conjunción de ambos estudios a los 6 meses mostraron una reducción del rechazo en ambos grupos de 29% en comparación placebo (40% Vs. 56%; $p < 0.001$).

Los eventos adversos observados en estos grupos fueron prácticamente insignificantes, menos del 20% presentaron alguno, de intensidad siempre leve, y ninguno comprometió la vida del paciente o su evolución. En resumen, con estos estudios se tiene la mejor evidencia de la eficacia y seguridad del basiliximab.

Los datos más relevantes de la cohorte del Hospital Central Sur de Alta Especialidad revelan que los pacientes trasplantados desde julio de 1984 a la fecha ha habido: 53% de trasplante de donador vivo relacionado, 6.6% de donador vivo emocionalmente relacionado y 40% de donador cadavérico. En relación con la etiología de nefropatía, un 7.2% han tenido nefropatía diabética, 13.5% por etiologías múltiples dentro de las que se encuentran las enfermedades autoinmunes, por etiología desconocida en el 8.5% de los casos, por lo que el 29.2% del total de trasplantes del Hospital estarían en la categoría de alto riesgo. Estas son cifras muy similares a las que se informan en la literatura.

Lo anterior, obliga a una reflexión sobre el uso de este fármaco en una población como la arriba descrita y establecer una metodología que permita corroborar efectivamente el efecto benéfico del uso del fármaco para garantizar la sobrevida del injerto.

En nuestro País son reducidos los grupos que trabajan con este monoclonal , así mismo el uso del fármaco se ha limitado a pacientes con donación de riñón cadavérico, por lo que la cohorte estudiada por nosotros trata de comprobar la efectividad del monoclonal en el grupo de pacientes definidos como de alto riesgo.

Siendo esto de significancia por ser un estudio piloto en América Latina con un grupo de pacientes adecuados comparados con un grupo control manejado con el triple esquema inmunosupresor y un seguimiento de un año como las cohortes extranjeras.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En vista de que el HCSAE es el único centro de trasplante del Sistema Médico de Petróleos Mexicanos y que está disponible para su uso el Basiliximab, la pregunta de investigación es:

¿Hay diferencia entre los pacientes clasificados como trasplante renal de alto riesgo tratados con Basiliximab y los de este mismo grupo tratados con triple esquema inmunosupresor convencional, tanto en la incidencia episodios de rechazo, sobrevida del injerto, mortalidad, efectos adversos del fármaco, filtración glomerular, niveles de hemoglobina y sobrevida general de los pacientes?.

OBJETIVOS.

1. Evaluar la sobrevida del injerto y del paciente así como el número y gravedad de los episodios de rechazo entre los pacientes de alto riesgo inmunológico que reciben Basiliximab además del tratamiento convencional anti-rechazo respecto a los que no reciben Basiliximab.

2. Evaluar las principales variables de función del injerto renal entre los pacientes que reciben Basiliximab y los que no reciben.

Nuestras hipótesis son las siguientes:

- 1.-El uso de Basiliximab permite la reducción del número y gravedad de los episodios de rechazo (hasta en un 40%) y permite una mejor supervivencia de injerto y paciente.
- 2.-Las principales variables de función del injerto renal, hemoglobina, creatinina sérica, depuración de creatinina, tendrán mejores cifras en el seguimiento ; al comparar los pacientes que reciben Basiliximab y los que no lo reciben , siendo ambos de alto riesgo inmunológico.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN..

Diseño: Se llevo a cabo un estudio prospectivo, comparativo, sin asignación al azar, entre aquellos pacientes con alto riesgo inmunológico divididos en dos grupos, los que reciben Basiliximab y los que no.

METODOLOGÍA

Definición de la población.

Se formaron dos grupos a partir de la cohorte de pacientes trasplantados, ambos de alto riesgo inmunológico.

B) Aquellos pacientes a los que se ha administrado o se les administrará Basiliximab

C) Pacientes que tengan alto riesgo inmunológico y que no se administró (porque aún no estaba disponible) o no se administrará Basiliximab, de acuerdo a la decisión de los Médicos de Trasplante.

a) Se compararán ambos grupos apareados por tiempo de seguimiento.

Criterios de inclusión: Se incluyeron los pacientes admitidos para trasplante renal que cumplan con las características mencionadas para clasificarlos como de alto riesgo (*vide infra*) y que reciban basiliximab. Asimismo, se seleccionarán pacientes de las mismas características para integrar el grupo de control, que no reciban el fármaco o, de las fechas previas a su empleo en la cohorte del Hospital.

Criterios de exclusión: Se excluyeron a los pacientes que no entren a la clasificación de alto riesgo.

Cálculo del tamaño de la muestra: Durante los últimos 5 años ha habido entre 12 y 15 trasplantes anuales, con una diferencia superior al 30% entre ambos grupos y una cohorte no concurrente que incluye pacientes tratados desde 1999, se podrán conformar 2 grupos, cada uno de 20 sujetos, que con una alfa de 0.05 y beta de 0.80, delta ya mencionado de 0.3 podrán obtener diferencias significativas. De todas formas, debe considerarse que no se trata de una muestra probabilística.

Técnicas y procedimientos.

Una vez que los pacientes hayan sido incluidos en el protocolo de trasplante se define aquellos que tienen alto riesgo inmunológico a los que se les administra Basiliximab. Ya trasplantados, se completan las hojas de vaciamiento de datos (**Anexo 1**) tanto al momento del trasplante como en el seguimiento posterior, y se anotan todas eventualidades ocurridas durante el seguimiento. Asimismo, se confrontarán los datos asentados en esas hojas con la información del Servicio de Nefrología para anotar eventos no considerados inicialmente.

Variables.

La definición de trasplante renal de alto riesgo consiste en aquellos sujetos con alguna de las siguientes condiciones:

Trasplante renal de donador cadavérico.

Segundo o tercer trasplante renal.

Trasplante renal de donador vivo emocionalmente relacionado.

Trasplante renal a receptor con diabetes mellitus tipo 2.

Trasplante renal en paciente con enfermedad autoinmune, lupus eritematoso o poliarteritis nodosa.

Edad: años cumplidos al momento del trasplante renal.

Género: hombre o mujer.

Enfermedad que originó la IRCT: Tipo de patología ya sea infecciosa, metabólica, autoinmune o idiopática que causó la falla renal.

Condiciones crónicas de comorbilidad: Patologías concomitantes a la falla renal, como DM-2, HAS, Enfermedad autoinmune.

Tipo de donador: Si se trató de donador vivo relacionado, emocionalmente relacionado, o donador cadavérico.

Tipo de diálisis pre-trasplante: Diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Tiempo en diálisis pre-trasplante: Numero de años o meses que permaneció en programa sustitutivo de la función renal.

Haplotipos de donador: Compatibilidad entre donador y receptor.

Haplotipos de receptor : Compatibilidad entre receptor y donador.

Uso previo de eritropoyetina : Si uso o no durante su tratamiento eritropoyetina.

Pruebas cruzadas : Positivas o negativas.

Anticuerpos anti CMV pre-trasplante: Positividad o negatividad para estos.

Panel de hepatitis pre-trasplante: Positividad o negatividad para estos.

Eventualidades trans-operatorias: Incidentes en el acto quirúrgico que impacten en el trasplante.

Tiempo de isquemia fría: Duración desde la colección del órgano, hasta el momento de injertarlo en el receptor.

Tiempo de isquemia caliente: Tiempo de cirugía vascular.

Hemoglobina pre, postrasplante a 1 semana, 1 mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses.

Creatinina pre, postrasplante a 1 semana, 1 mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses.

Urea pre, postrasplante a 1 semana, 1 mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses.

Depuración de creatinina postrasplante a 1 semana, 1 mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses.

Alto riesgo inmunológico: Patologías autoinmunes ejem: L.E.G.

Uso de Basiliximab: Inclusión en el gpo. de estudio.

Toxicidad atribuida a Basiliximab: Efectos adversos por uso de fármaco

Sobrevida general del injerto: Evaluación de la duración del injerto a 6 meses o un año.

Sobrevida general del paciente: Evaluación mortalidad del paciente a 6 meses y a un año.

Pérdida del injerto: Fracaso en el trasplante renal en el marco de tiempo del trabajo, con necesidad del uso de diálisis.

Número de episodios de rechazo: Número de eventos corroborados clínica y laboratorialmente de rechazo.

Gravedad de los episodios de rechazo: Severidad de los episodios y complicaciones durante los mismos.

ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Se compararán ambos grupos, los que recibieron Basiliximab y los que no. Las variables categóricas se compararán con estadística chi (Chi de Mante-Haenszel o prueba exacta de Fisher), las variables continuas se analizarán con estadística no paramétrica (se espera una $n < 30$) ya sea U de Mann-Whitney o Wilcoxon, y se evaluarán medias y desviaciones estándar en su exposición. Las variables que muestren diferencia significativa (con ajuste de Yates y de comparaciones múltiples cuando sea necesario) se incluirán en un análisis multivariado que será una regresión logística condicional por pasos con exclusión de variables no significativas. Todas las diferencias se considerarán significativas con una $p < 0.05$.

Finalmente, se construirán tablas de Kaplan-Meier, con sobrevida total, sobrevida de injertos y episodios de rechazo.

RECURSOS.

No se emplearon recursos adicionales a los habitualmente empleados en el Programa de Trasplantes. Los pacientes no tendrán evaluaciones adicionales ni exámenes que salgan de los protocolos establecidos.

ASPECTOS ÉTICOS.

Debido a que se trata de una evaluación estructurada del trabajo realizado en el Hospital en los pacientes con trasplante renal y de que el producto, "Basiliximab", se

encuentra aprobado para el manejo de estos pacientes en otros países y en México, no se considera que se requiera de aprobación por parte del Comité de Ética ni que se incurra en algún tipo de implicación ética. De todas formas, queda a consideración del Comité de Investigación esta decisión que será acatada por los participantes.

Resultados.

El grupo final estuvo constituido por 24 pacientes, 13 del grupo B y 11 de grupo C. La edad promedio fue de [promedio± desviación estándar (límites)] 36.2 ± 16.2 (6-67) años, el tiempo promedio de diálisis pre-trasplante fue de 22.9 ± 16.3 (0-60) meses, la hemoglobina pre-trasplante fue 9.5 ± 2.0 (5.3-13.5) g/dl y la urea pre-trasplante 132 ± 57 (20-270) mg/dl. La causa de la insuficiencia renal y demás datos demográficos se encuentran descritos en la tabla 1. Es importante señalar que hubo un tiempo prolongado en diálisis, para todo el grupo, antes del trasplante y que la mayoría se encontraban en este tratamiento. De las causas de insuficiencia renal en este estudio destacan principalmente glomérulonefritis en la mayoría y nefropatía túbulo-intersticial, lupus eritematoso y diabetes.

Cuando se comparan ambos grupos en el período pre-trasplante hay diferencia en el tiempo con diálisis previo a éste; con un tiempo de 32 ± 17 meses para el grupo C y 11.7 ± 9.4 meses para el grupo B ($p=0.002$); asimismo, predominó el trasplante proveniente de donadores con los que no se comparten haplotipos en el grupo B, 6 de cadáver y 3 de donador vivo no relacionado, comparado con los del grupo C que sólo tuvo 2 casos que no compartieron ningún haplotipo ($p=0.03$). Por otra parte y en razón del origen del injerto, el grupo B tuvo un mayor tiempo de isquemia fría que el grupo C.

El resto de las comparaciones pre-trasplante se describen en la tabla 2. De manera interesante, deben mencionarse las causas de insuficiencia renal entre los dos grupos, ya que los pacientes lúpicos y diabéticos predominaron en el grupo B; mientras que un segundo trasplante se realizó en cada grupo.

Ningún paciente del grupo B presentó reacciones adversas durante la administración del basiliximab. Dos pacientes de cada grupo presentaron función retardada del injerto, catalogada como necrosis tubular aguda post-trasplante. Un paciente del grupo B desarrolló un episodio de pancreatitis edematosa de causa biliar en la primera semana post-trasplante, que no fue atribuida a efecto secundario de fármacos y que se resolvió con medidas conservadoras sin complicar la función renal. Una paciente del grupo C desarrolló un evento de microangiopatía trombótica grave, atribuida a toxicidad por ciclosporina, corroborado por biopsia renal, que falleció con función renal normal a la 10ª semana post-trasplante y otro caso de este grupo, tuvo pérdida del injerto atribuido a una complicación técnica, con hemorragia de la anastomosis vascular que no pudo corregirse.

A la fecha, el seguimiento total es de 11.1 ± 5.1 meses del grupo B y 11.1 ± 6.7 meses del grupo C. La única muerte ocurrida se ha registrado en el grupo C, descrita arriba, considerada como evento de toxicidad grave por ciclosporina. El resto de los desenlaces primarios y secundarios al final del estudio se muestran en la tabla 3. Dos aspectos que consideramos importantes son: la evolución del nivel de hemoglobina durante el seguimiento, el cual de manera constante fue superior en todas las determinaciones para el grupo B, siendo esta tendencia significativa ($p=0.05$) (Figura 1); y la función renal, medida con la depuración de creatinina, en la que a pesar de haber iniciado con cifras significativamente menores en el grupo B, al final del seguimiento

muestra una filtración glomerular mayor (figura 2). Finalmente, la curva de supervivencia, de acuerdo al modelo estadístico empleado, en el que se realizan proyecciones basadas en el tiempo de seguimiento actual, muestra una mayor probabilidad de continuar en seguimiento en el grupo B (figura 3).

Discusión.

En este informe preliminar, mostramos los datos de los pacientes trasplantados de 1999 a la fecha, con alto riesgo para el desarrollo de rechazo agudo debido, fundamentalmente, a condiciones de compatibilidad con el receptor o enfermedades crónicas, LEG y diabetes. En estudios multicéntricos previos, realizados en los Estados Unidos (7), y Canadá y Europa (8), se ha demostrado que el anticuerpo basiliximab ha sido eficaz en la prevención del rechazo agudo, por lo que es actualmente una herramienta fundamental para el trasplante de órganos. Sin embargo, debido a que la experiencia de los grupos Latinoamericanos es aún pequeña, decidimos evaluar a pacientes con cerca de un año de evolución y verificar la eficacia, tolerancia y toxicidad de este anticuerpo.

Los resultados encontrados muestran que el basiliximab se asocia a una mayor supervivencia del paciente. No obstante, debe señalarse que las pérdidas ocurridas en el grupo control estuvieron relacionadas: una, a complicación técnica y otra a toxicidad por ciclosporina y no a deterioro de la función renal por episodios de rechazo. Por otra parte, y posiblemente como indicador de calidad de vida, encontramos que los pacientes del grupo B muestran cifras de hemoglobina superiores a lo largo de todo el seguimiento y tienden a conservar una mejor función renal (ver Figuras 1 y 2); todo ello

a pesar de que el estado clínico del grupo de basiliximab presentó una menor depuración de creatinina durante el primer mes. La importancia de la mejoría de estas variables deberán evaluarse a más largo plazo.

Un factor que se ha mencionado como cuestionable en relación al uso de basiliximab es el costo; recientemente se ha publicado una evaluación económica en la que se muestran beneficios claros en este sentido, con el uso del anticuerpo, tanto en costos directos como indirectos (9). Más aún, los datos de otras variables como hospitalizaciones, requerimiento de ajustes de inmunosupresores o la necesidad de biopsias, en datos que se encuentran en evaluación por nuestro grupo, sugieren un beneficio económico para las instituciones. Por otra parte, consideramos que en pacientes con función retrasada del injerto que recibieron basiliximab, el médico tiene la confianza de que la probabilidad de episodios de rechazo es menor y, por tanto, recurre a menos estudios y procedimientos para verificar la causa de esta anomalía.

Al analizar la ausencia de episodios de rechazo en ambos grupos, puede que se minimice la acción del basiliximab, ya que debe considerarse que los pacientes del grupo C tuvieron el sesgo de recibir injertos provenientes de donadores más compatibles, con menor probabilidad de rechazo; mientras que los del grupo B tuvieron más frecuentemente injertos de donadores de cadáver y sin compartir haplotipos. Finalmente, no se observaron efectos tóxicos del basiliximab y su tolerancia fue excelente en todos los casos incluidos, a diferencia de otras terapias anti-rechazo, como los anticuerpos anti-CD3, que condicionan efectos deletéreos graves y requieren una preparación especial para el paciente que los recibe (10).

En conclusión, encontramos que el basiliximab es un medicamento seguro, bien tolerado y sin efectos colaterales, con beneficios a largo plazo sobre en la función renal

de pacientes con trasplante de alto riesgo inmunológico. No obstante, estos resultados, dentro del contexto de pacientes trasplantados en Centros de Latinoamérica, requieren ser corroborados en grupos más grandes y con un seguimiento mayor.

Referencias.

1. Zúñiga-Armendáriz V, Diliz-Pérez H, Álvarez AL, et al. Evolución de 150 trasplantes renales en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX. *Nefrol Mex* 2000;21:63-70.
2. Humar A, Hassoun A, Kandaswamy R, Payne WD, Sutherland DE, Matas AJ. Immunologic factors: the major risk for decreased long-term renal allograft survival. *Transplantation* 1999;68:1842-6.
3. Parlevliet KJ, Bemelman FJ, Yong SL, et al. Toxicity of OKT3 increases with dosage: a controlled study in renal transplant recipients. *Transpl Int* 1995;8:141-6.
4. Szczech LA, Berlin JA, Feldman HI. The effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograft survival. A meta-analysis of individual patient-level data. Anti-Lymphocyte Antibody Induction Therapy Study Group. *Ann Intern Med* 1998;128:817-26.
5. Basiliximab. *Drugs* 1999;57:207-13.
6. Kovarik JM, Kahan BD, Rajagopalan PR, Bennett W, Mulloy LL, Gerbeau C, Hall ML. Population pharmacokinetics and exposure-response relationships for basiliximab in kidney transplantation. The U.S. Simulect Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999;68:1288-94.

ESTADÍSTICAS NO SÓLO
DE LA AMÉRICA DEL SUR

7. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation* 1999;67:276-84.
8. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Souillou JP. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet* 1997;350:1193-8.
9. Lorber MI, Fastenau J, Wilson D, DiCesare J, Hall ML. A prospective economic evaluation of basiliximab (Simulect) therapy following renal transplantation. *Clin Transplant* 2000;14:479-85.
10. First MR, Schroeder TJ, Hariharan S. OKT3-induced cytokine-release syndrome: renal effects (cytokine nephropathy). *Transplant Proc* 1993;25(2 Suppl 1):25-6.

Tabla 1. Principales variables demográficas de los pacientes incluidos en este estudio.

Variables	
Edad ($\mu \pm DE$ (límites)*) en años	36.2 \pm 16.2 (6-67)
Género (n) hombre:mujer	14:10.
Causa de IRCT (n)§	9 GNC, 3 NAES 3, 1 PQ, 2 LEG, 1 UO, 2 RC, 2 DM, 4 PNC
Tiempo en diálisis ($\mu \pm DE$ (límites)) en meses	22.8 \pm 16.3 (0-60)
Tipo de diálisis (n). DPCA;HD;sin diálisis¶	15, 2; 1
Tipo de TR (n). DVR;DC;DVNR¶¶§	13; 8; 3
Isquemia fría ($\mu \pm DE$) (horas)	18.1 \pm 7.2
Isquemia caliente ($\mu \pm DE$) (minutos)	18.5 \pm 6.3
Haplotipos 0;1 (n)	14; 10
Con eritropoyetina (n/%)	21/87.5%
HTA previa (n/%)¶¶¶	21/87.5%
DM previa (n/%)¶¶¶¶	3/12.5

* $\mu \pm DE$ = promedio \pm desviación estándar.

§ GNC = glomérulo nefritis crónica; NAES = nefroangioesclerosis; PQ = riñones poliquísticos, LEG = lupus eritematoso generalizado, UO = uropatía obstructiva, RC = rechazo crónico, DM = diabetes mellitus, PNC = pielonefritis crónica.

¶ DPCA; diálisis peritoneal crónica, HD: hemodiálisis.

¶¶ DVR: donador vivo relacionado; DC: donador cadavérico; DVNR: donador vivo no relacionado.

¶¶¶ HTA = hipertensión arterial; DM = diabetes mellitus

Tabla 2. Comparación de las principales variables pre-trasplante.

Variables§	Grupo B	Grupo C	Valor de p
Edad [μ±DE] (años)	39.8±14.3	31.8±17.8	NS.
Género (n) hombre:mujer	9:4	5:6	NS.
Causa de IRCT (n)	3 GNC; 3NAES, 1 PQ; 2 LEG; 1 UO; 1 RC; 2 DM.	6 GNC; 1 RC; 4 PN.	0.05 ¹
Tiempo en diálisis [μ±DE] (meses)	11.7±9.4	32±17	0.002 ²
Tipo de diálisis (n), DPCA;HD;sin diálisis	8;5	7;3;1	NS.
Tipo de TR (n), DVR;DC;DVER	4,6;3	9;2.	0.03 ¹
Isquemia fría [μ±DE] (horas)	19.5±4.7	15.3±11.7	NS.
Isquemia caliente [μ±DE] (minutos)	20.4±7.9	18.6±2.3	NS.
Haplotipos 0;1 (n)	11;2	3;8	0.01 ¹
Hemoglobina pre-TR [μ±DE] g/dl	9.4±2.6	9.6±1.1	NS.
NTA si / no (n)	2 / 11	2 / 9	NS.

§ Ver pie de Tabla 1.

¹ Prueba exacta de Fisher.

² Prueba U de Mann-Whitney.

Tabla 3. Comparación de las principales variables en el seguimiento.

Variable	Grupo B	Grupo C	p §
Episodios de rechazo (n)	0	0	NS
Complicaciones post-trasplante#	1	0	NS
Pérdida del injerto¶ (n)	0	1	NS
Muerte§§ (n)	0	1	NS
Tiempo total de seguimiento [μ±DE] (meses)	11.1±5.1	11.1±6.7	NS
Depuración de creatinina [μ±DE] (ml/min)¶#	77.4±22.3	65.6±28.5	NS
Hemoglobina [μ±DE] (g/dl)¶#	14.0±2.2	12.3±2.8	NS
Creatinina sérica [μ±DE] (mg/dl)¶#	1.24±0.37	1.15±0.38	NS
Episodios de toxicidad	0	1	NS

§ Prueba exacta de Fisher para variables categóricas y prueba U de Mann-Whitney para variables continuas.

Un episodio de pancreatitis edematosa.

¶ Lesión de anastomosis vascular

§§ Microangiopatía trombótica

¶# Al final del seguimiento.

Notas de pie de figura.

Figura 1. Comparación de los niveles de hemoglobina en ambos grupos durante todo el seguimiento. ($p=0.05$ para la tendencia)

Figura 2. Comparación de la depuración de creatinina en ambos grupos durante todo el seguimiento.

Figura 3. Comparación entre ambos grupos de la probabilidad de mantenerse en seguimiento, considerando pérdidas de i:ijerto. (Kaplan Meyer)