



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MEDICOS**

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

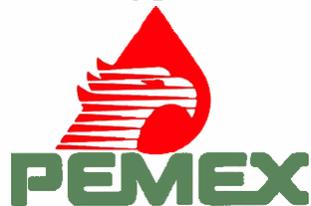
**INCIDENCIA DE LOS EPISODIOS DE RECHAZO
AGUDO EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL:
ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS QUE
RECIBIERON O NO INDUCCION CON BASILIXIMAB**

**TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
DR. EDUARDO LARA VÁZQUEZ**

**TUTOR:
DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS**

**ASESOR:
DR. LUIS ALVAREZ AMADOR**



MÉXICO, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

DEDICATORIA

A mi familia que ha estado siempre junto a mi y que gracias a ello me ha permitido avanzar en mi camino de vida y alcanzar mis objetivos académicos.

Mis padres a quien debo todo lo que soy, mi mama por ser mujer entusiasta y amorosa siempre conmigo, la cual me alienta a seguir adelante y me llena de orgullo todos los días, mi papa hombre inagotable y un amigo para mi, a quien recuerdo desde la infancia en todo momento.

Mis hermanos quienes siempre me han apoyado de manera incondicional, agradeciendo a cada uno de ellos sus detalles que han contribuido a formar mi carácter y personalidad, detalles que jamás he de olvidar.

A mi novia que en tan poco tiempo se ha convertido en parte de mi vida y de quien aprendo día con día.

De mi formación académica como Internista he de agradecer a todos los médicos adscritos al servicio de Medicina Interna del HCSAE: Dr. Muro, Dra. Hernández, Dr. Calderón, Dr. Falcón, que me han brindado sus experiencias y conocimientos para mi mejor desarrollo medico. En especial quiero agradecer al Dr. Delgado ya que gracias a el, fue por quien decidí hacer esta inigualable especialidad y de quien he seguido sus consejos desde el principio; al Dr. Arce quien me brindo la oportunidad de realizar la especialidad junto a el y de quien he aprendido *medicina* con todo lo que ello implica, además de ser motivador constante para la superación de mi persona y de regalarme experiencias de vida que he de llevar a cabo para mejoramiento de la mía, al Dr. Álvarez medico disciplinado en su trabajo y para con sus enfermos, quien colaboro en la realización de este trabajo.

Mis compañeros residentes de generación, con quienes compartí gratas experiencias a lo largo de estos cuatro años y de quienes me llevo un par amigos para el futuro.

INDICE

ANTECEDENTES	5
PREGUNTA DE INVESTIGACION	9
JUSTIFICACION	9
OBJETIVO GENERAL	10
OBJETIVOS SECUNDARIOS	10
DISEÑO DEL ESTUDIO	10
METODOS	11
CRITERIOS DE INCLUSION	15
CRITERIOS DE EXCLUSION	16
ANALISIS	15
RECURSOS	16
ASPECTOS ETICOS	16
RESULTADOS	17
DISCUSION	20
BIBLIOGRAFIA	22
ANEXOS	23

ANTECEDENTES

Los trasplantes de órganos y tejidos constituyen el avance terapéutico más importante en los últimos 50 años en el campo de las ciencias de la salud. Su logro ha involucrado a prácticamente todas las especialidades de la medicina moderna constituyendo hoy día una valiosa ayuda para el tratamiento de enfermedades crónicas.

(1)

Alexis Carrel fue el primero en reconocer esto como un problema biocientífico. Su método simple de anastomosis vasculares utilizando agujas y suturas finas ha sido usado desde 1902, con tan sólo unas cuantas modificaciones y tales procedimientos lo llevaron a ser galardonado con Premio Nobel de Medicina en 1912. Junto con estos trabajos iniciales en el trasplante de órganos se identificó el concepto de que la pérdida de los órganos injertados se debía a problemas un tanto cuanto diferentes al infarto, las necrosis avasculares, la infección o la inflamación. El término rechazo indicaba un proceso por medio del cual el huésped negaba al órgano un lugar nuevo para residir; pronto se comprendió que esto podría tener alguna relación con los procesos inmunológicos por medio de los cuales un organismo combate a las infecciones. El problema fundamental del trasplante fue definido por Medawar cuando proporcionó evidencia, en 1944, en el sentido que el rechazo era un evento inmunológico. Se experimentó entonces con los corticosteroides adrenales y radiación corporal total, obteniendo con ambos métodos una sobrevivencia prolongada de los injertos cutáneos en animales.

Entre 1954 y 1962 se trasplantaron más gemelos idénticos y se llevaron a cabo algunos ensayos experimentales en trasplante clínico con radiación corporal total como inmunosupresión. Luego vino la inmunosupresión química y, a partir de 1962, todos los

trasplantes de tejidos entre individuos no relacionados se han hecho con el paciente bajo la influencia de agentes químicos para suprimirla respuesta inmunitaria. El uso de drogas como 6-mercaptopurina y, posteriormente la azatioprina, impulsó a diversos investigadores a mejorar los resultados del trasplante en forma sorprendente. A partir de 1965, el trasplante de riñón se convirtió en una práctica de rutina para el tratamiento de la insuficiencia renal.

De tal forma, que para estas épocas, el manejo anti-rechazo estaba constituido por los glucocorticoides, la azatioprina y la radiación linfoide; sin embargo, su uso era limitado por la toxicidad o el fracaso terapéutico. Por otra parte, la profilaxis antirrechazo siempre ha incluido prednisona hasta fechas muy recientes. En la década de los 80 surgió la ciclosporina, un antibiótico derivado de hongos, con efectos más selectivos sobre el sistema inmunológico, que rápidamente fue adoptada, inicialmente como monoterapia en Europa, y, posteriormente combinada con prednisona y azatioprina (terapia triple). Paralelo con su adopción, el uso de anti-sueros biológicos policlonales o monoclonales, en particular anticuerpos anti-CD3 (OKT3), utilizados por primera vez en 1981 por Cosimi para el manejo del rechazo. Starlz utilizó FK-506 en 1989, Sollinger el ácido micofenólico en 1991 y Amlot en 1995 el basiliximab, primer anticuerpo monoclonal quimérico. (2)

El trasplante renal representa una gran victoria médica en pacientes con insuficiencia renal; mejora la sobrevida del injerto y de pacientes. Sin embargo, 30 a 50% de los pacientes que reciben trasplante proveniente de donadores cadavéricos experimentan episodios de rechazo agudo. Los episodios de rechazo han estado asociados con pobre sobrevida del injerto en el corto y largo plazo (3). Adicionalmente, la introducción de fármacos inmunosupresores más potentes y selectivos, en conjunto a

la optimización de las técnicas quirúrgicas y la preservación del injerto, han contribuido a mejorar los índices de sobrevida del injerto durante el primer año, de un 30 a 90% en términos generales. (4)

Como se ha comentado, hay evidencia clara de una reducción de la sobrevida del injerto en sujetos con 1 o más episodios de rechazo. Una estrategia para disminuir la tasa de rechazo agudo ha sido el empleo de anticuerpos dirigidos contra las células encargadas de iniciar y mantener este evento, tal es el caso de los anticuerpos quiméricos y humanizados anti-IL-2, conocido como basiliximab. (5)

En México se han realizado trasplantes de riñón desde 1963, cuando se realizó exitosamente el primero en el Centro Medico Nacional del IMSS. En el Hospital Central Sur de Pemex, el programa de trasplante renal dio inicio en 1984, realizándose el primer trasplante renal en julio de ese año; desde entonces y hasta la fecha se han realizado poco más de 250 trasplantes renales. Al inicio del programa, la ciclosporina estaba recién introducida al país, por lo que fue adoptada como terapia inmunosupresora en conjunto a los glucocorticoides (terapia doble), aunque ya con más experiencia y las investigaciones de esa época, se decidió, a partir de 1986 agregar azatioprina (terapia triple), con lo que se consiguió disminuir su toxicidad renal y hepática (6)

El uso del basiliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico, comenzó en 1999, siendo este Centro uno de los primeros centros en México en incorporar esta nueva terapia. Los antagonistas del receptor de interleucina 2 (IL-2Ras) basiliximab y daclizumab han llegado a ser ampliamente adoptados desde su introducción a mediados de los 90; inicialmente, los agentes de IL-2RA fueron administrados como adjuntos a la inmunosupresión de regímenes completos, aunque, mientras la experiencia ha crecido, actualmente se emplean en otros protocolos; incluyendo regímenes en donde se emplean

como ahorradores de glucocorticoides o de inhibidores de calcineurina. Es oportuna, por tanto, evaluar la inducción de IL-2RA para evaluar esta variedad de ajustes clínicos.

El rechazo agudo es el resultado de la activación y estimulación de células T. Su estimulación y producción de otras citocinas es el resultado de la activación del receptor de interleucina 2 (IL-2) cadena alfa (CD25, IL 2R) localizado en la superficie de células T antígeno-activadas. La IL-2 es una importante citocina que activa células T citotóxicas y aumenta la proliferación de células T para magnificar la cascada contra el injerto. La IL-2 también afecta la proliferación de células naturales asesinas (NK), macrófagos, monocitos, células dendríticas epidermales, y linfocinas activadoras de células NK. La inhibición de IL-2 puede disminuir la respuesta inflamatoria y rechazo del injerto. (4)

Una serie de ensayos clínicos con asignación al azar y controlados con placebo, tanto con basiliximab o daclizumab, seguidos de triple esquema inmunosupresor, han mostrado una constante reducción, de entre un 30-40%, en la incidencia del rechazo agudo probado por biopsia. Cuatro de estos ensayos divulgaron la incidencia de rechazo resistente a esteroide comparada con placebo; en tres de éstos, la incidencia fue perceptiblemente más baja con la inducción de IL-2RA que con placebo. Dos ensayos más pequeños han evaluado la adición de la inducción de IL-2RA a CsA, esteroides y mofetil micofenolato (MMF). Éstos demostraron una reducción relativa en el rechazo agudo del 44% (15% vs. 27%, n = 123) y 30% (14% vs. 20%, n = 75), respectivamente. Consecuentemente, no hay datos clínicos definitivos disponibles para apoyar el uso de IL-2RAs en un régimen incluyendo ácido micofenólico a partir de la época del trasplante, y debe ser determinado sobre una base individual si el costo adicional de inducción de IL-2RA está justificado para prevenir el rechazo en los pacientes que

pueden tolerar un régimen del triple con MMF. Los estudios seleccionados al azar, comparativos entre inducción de IL-2RA y sin inducción en los pacientes que reciben inmunosupresión con tacrolimus están careciendo. Un meta-análisis ha divulgado que el índice de rechazo agudo fue perceptiblemente más baja con la inducción de IL-2RA en 6 meses (12 ensayos, riesgo relativo 0.66) y en 1 año (10 ensayos, riesgo relativo 0.67) contra el placebo. En el mismo análisis, el riesgo relativo de la pérdida del injerto en 1 año era 0.84, una diferencia que no alcanzó la significancia estadística (IC 95%: 0.64-1.10); solo cuatro ensayos muestran los índices de supervivencia del injerto a tres años (riesgo relativo 1.08; IC 95%: 0.71-1.64). (4)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué diferencias hay en la incidencia de los episodios de rechazo agudo en pacientes con trasplante renal entre quienes recibieron o no basiliximab como terapia de inducción?

JUSTIFICACIÓN

En varios ensayos clínicos el basiliximab ha mostrado reducir la incidencia de episodios de rechazo agudo en el trasplante renal hasta en un 30-40% de manera constante. Sin embargo, en nuestro Centro Hospitalario no se cuentan con datos concluyentes del beneficio de este medicamento en los pacientes trasplantados.

Un estudio previo, realizado en este Hospital por Infante y colaboradores, en el que se comparó al basiliximab en la prevención de rechazo agudo en el trasplante renal de alto riesgo, se observó que los pacientes a quienes se administró basiliximab tuvieron una tendencia a mayor sobrevida en el primer año post-trasplante, aunque comentan que los datos no son concluyentes, ya que ninguno de los grupos presentó algún evento de rechazo agudo, quedando así el objetivo principal del estudio sin respuesta. Una de las causas atribuibles a este resultado es el número de pacientes seleccionados y tiempo de seguimiento del mismo. De acuerdo con lo anterior, el investigar el beneficio del basiliximab en la reducción del rechazo agudo es de gran importancia, ya que permitirá comparar los resultados obtenidos en esta cohorte con los de la literatura y evaluar, a más largo plazo, su asociación con un aumento en infecciones o de neoplasias. Por otra parte, saber si el uso de estos anticuerpos tiene efecto a más largo plazo.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar el número de episodios de rechazo agudo en los pacientes trasplantados renales que recibieron basiliximab comparados con los que no lo recibieron.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Evaluar el funcionamiento del injerto renal de los pacientes trasplantados que recibieron basiliximab comparados con los que no recibieron al año, dos, tres y cuatro años de seguimiento.

Evaluar la sobrevida del injerto renal en los pacientes que recibieron basiliximab comparados con los que no lo recibieron.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizará una evaluación de la cohorte de pacientes trasplantados de riñón que tengan seguimiento en el Hospital Central Sur de PEMEX. Se compararán dos grupos, aquellos pacientes que hayan recibido basiliximab como terapia de inducción y aquellos que no, independientemente de la fecha o tipo de trasplante. Por la relación entre el desenlace y la intervención se considera un estudio *prospectivo*, aunque por la forma en que se obtendrán los datos es un estudio *retroelectivo*, por la forma de seguimiento en el tiempo, se considera *longitudinal*, y debido a que los investigadores y observadores no tienen intervención posible con los resultados se considera *observacional*. En resumen, es la evaluación comparativa de dos cohortes retrospectivas, una con basiliximab y otra sin este fármaco.

METODOS

Pacientes:

Serán incluidos todos los pacientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX que hayan sido trasplantados de diciembre de 1994 hasta diciembre del 2006. Se dividirán en 2 grupos: Uno, grupo basiliximab (B), que estará constituido por aquellos pacientes que recibieron este anticuerpo como terapia de inducción; el esquema es de 20 mg I.V. en día 0 (1-2 horas antes del trasplante) y 20 mg I.V. el día 4 post-trasplante, adicionalmente al esquema habitual de inmunosupresión del grupo de trasplante que está constituido por ciclosporina, esteroides y azatioprina o mofetil-micofenolato. El otro grupo sin basiliximab, o control (C) de pacientes que NO recibieron terapia de inducción, sólo el esquema de inmunosupresión usual.

La fuente de información será el expediente clínico. Las variables a evaluar serán demográficas y de enfermedad previa y comorbilidad pre-trasplante. Posterior a éste, se incluirán las variables relacionadas con el trasplante, la evolución clínica y de laboratorio del primer mes y después con intervalos específicos hasta completar 4 años de seguimiento. Se incluirán también cada hospitalización, asistencia a urgencias, evidencia de otras complicaciones y los episodios de rechazo. También se contará con estudios histológicos.

Dependiendo del comportamiento estadístico de los grupos, se podrán realizar estratos por tipo de donador, edad, género u otras variables que se consideren de interés.

Variables de interés:

Demográficas

Edad: años cumplidos al momento del trasplante

Género: hombre o mujer

Peso: peso previo al trasplante en kilogramos

Talla: estatura medida en centímetros.

Índice de Masa Corporal: relación entre peso y talla al cuadrado.

Lugar de origen: local o foráneo

Clínicas de interés pretrasplante

Enfermedad Renal Original: Tipo de enfermedad principal que origino la Insuficiencia Renal Terminal.

Enfermedades concomitantes: Presencia de Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus 2 y Dislipidemias aunadas a la Insuficiencia Renal Crónica.

Pre-trasplante

Hemoglobina: valor previo al trasplante, hasta una semana antes.

Hematocrito: valor previo al trasplante, hasta una semana antes.

Creatinina: valor previo al trasplante hasta una semana antes.

Urea: valor previo al trasplante hasta una semana antes.

Depuración de creatinina de 24 hrs: valor previo al trasplante hasta un mes antes.

Albuminuria de 24 hrs: valor previo al trasplante, hasta un mes antes.

Marcadores Virales: VHC, VHB, CMV: Positividad o negatividad para estos.

Tipo de diálisis antes del trasplante: hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Tiempo de diálisis previo al trasplante: duración en meses o años que permaneció con sustitución de la función renal.

Numero de haplotipos compartidos: compatibilidad entre el donador y el receptor.

Panel reactivo de anticuerpos: positividad o negatividad para estos

Tipo de donador: Este puede ser donador vivo relacionado, donador cadavérico y vivo emocionalmente relacionado.

Post-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.

Reinicio de la función renal: Numero de días.

Requerimiento de diálisis post TR: si o no

Tipo de diálisis requerida: HD o DP

Duración del método dialitico: numero de días.

Estancia hospitalaria post trasplante renal: numero de dias de estancia intrahospitalaria.

Creatinina: valor post trasplante, durante la primera semana.

Urea: valor post trasplante, durante la primera semana.

BUN: valor post trasplante durante la primera semana.

Hemoglobina: valor post trasplante durante la primera semana.

Hematocrito: valor post trasplante durante la primera semana.

Comparaciones subsecuentes

Depuración de creatinina de 24 hrs durante la primera semana, al mes, 6 meses, 12 meses, 2 años, 3 años y 4 años: valores posteriores al trasplante, para las mediciones a partir de un mes se dará un radio de + o – 5 días a partir de la fecha establecida para el registro.

Proteinuria de 24 hrs durante la primera semana, al mes, 6 meses, 12 meses, 2 años, 3 años y 4 años: valor post trasplante, para las mediciones a partir de un mes se dará un radio de + o – 5 días a partir de la fecha establecida para el registro.

Creatinina al mes, 6 meses, 12 meses, 2 años, 3 años y 4 años: valor post trasplante, para las mediciones a partir de un mes se dará un radio de + o – 5 días a partir de la fecha establecida para el registro.

Urea al mes, 6 meses, 12 meses, 2 años, 3 años y 4 años: valor post trasplante, para las mediciones a partir de un mes se dará un radio de + o – 5 días a partir de la fecha establecida para el registro.

Hemoglobina al mes, 6 meses, 12 meses, 2 años, 3 años y 4 años: valor post trasplante, para las mediciones a partir de un mes se dará un radio de + o – 5 días a partir de la fecha establecida para el registro.

Episodios de rechazo agudo: al mes, 6 meses, 12 meses: Numero de eventos corroborados por laboratorio y clínicamente de rechazo.

Episodios de rechazo agudo tardío (del 2º. año en adelante). Numero de eventos corroborados por laboratorio y clínicamente de rechazo.

Sobrevida general del injerto: evaluación de la duración del injerto a 6 meses, 1 año, 2,3 y 4 años.

Sobrevida general del paciente: evaluación de la mortalidad del paciente a 6 meses, 1 año, 2,3 y 4 años.

Perdida del injerto: fracaso del trasplante en el marco del tiempo del trabajo, con necesidad de uso de diálisis y retiro de la inmunosupresión.

Medicamentos.

Esquema de inmunosupresión: Uso o no de basiliximab además de la terapia habitual de inmunosupresión.

Terapia de inmunosupresión habitual: esquema de inmunosupresión utilizada.

Niveles de ciclosporina durante primera semana, al mes, 6 meses, 12 meses, 2 años, 3 años y 4 años: valores posteriores al trasplante, para las mediciones a partir de un mes se dará un radio de + o - 5 días a partir de la fecha establecida para el registro.

Procedimiento:

Se investigara el número de episodios de rechazo agudo de acuerdo a lo registrado en sus expedientes clínicos y una serie de parámetros de laboratorio realizados para evaluar el funcionamiento renal de estos pacientes. Los expedientes serán proporcionados por el archivo clínico para la revisión de datos, en aquellos casos en los que hicieran falta algunos datos necesarios como parte de las variables a investigar se recurrirá al expediente electrónico del paciente a través de los equipos de cómputo del HCSAE.

CRITERIOS DE INCLUSION.

Se incluirán todos los pacientes que recibieron trasplante renal de diciembre de 1994 a diciembre del 2006 realizados en este Hospital y cuyos datos estén disponibles en expediente electrónico o expediente escrito.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

Los pacientes en quienes no se cuente con información completa o se hayan perdido del seguimiento.

ANÁLISIS

Se compararán los grupos *B* y *C* entre sí. Además de la estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y dispersión en las que se emplearán medias y desviaciones estándar o medianas y error estándar, dependiendo de la distribución de las variables, se compararán las variables categóricas con estadística chi, y las variables continuas con prueba *t* o prueba *U* de Mann-Whitney. Se utilizará el método de Kaplan-Meyer para el análisis de sobrevida.

RECURSOS

No son necesarios recursos adicionales puesto que lo que se emplearán son los expedientes clínicos. La papelería necesaria será provista por los investigadores. No son necesarios recursos materiales, humanos o de tiempo adicional.

ASPECTOS ÉTICOS

Debido a que es un estudio observacional, NO requiere dictamen del Comité de Ética.

RESULTADOS

El grupo final estuvo constituido por los pacientes trasplantados entre enero de 1998 y diciembre del 2006 con un total de 116 pacientes de los cuales solo 77 reunieron todos los datos requeridos para el análisis final (47 hombres y 30 mujeres). El grupo final estuvo constituido por 38 pacientes del grupo Basiliximab y 39 pacientes del grupo control.

La edad promedio fue 33.87 ± 16.8 años (IC95% de 30.11-37.63 mediana 33, moda 33), el peso 62.81 ± 21.7 Kg (IC95%, 57.96-67.66 mediana 63, moda), la talla 156.96 ± 19.5 cm (IC95%, 152.59-161.31 mediana 160, media 160), el IMC 27.80 (IC95, 20.25-35.35 mediana 24.1, moda 21.22), la hemoglobina 10.39 ± 2.15 gr/dl (IC95%, 9.91-10.87, mediana 10, moda 10), la urea 131.09 ± 47.79 mg/dl (IC95%, 120.49-141.69, mediana 132, moda 132).

La glomerulonefritis crónica prevaleció en ambos grupos como la enfermedad que origino la falla renal terminal, y el método dialítico previo al trasplante fue en la mayoría de los casos diálisis peritoneal con un prolongado tiempo de diálisis. Los donadores del injerto del grupo fueron en su mayoría donadores vivos relacionados (47), 21 de donador cadavérico y 8 de vivos emocionalmente relacionados. Los pacientes que al menos compartían un haplotipo fueron 32 y solo uno compartía 2 haplotipos, los restantes no compartían ninguno.

Al compararse los grupos durante la etapa pre-trasplante se encontraron las siguientes diferencias relevantes: tiempo de diálisis previo al trasplante con un promedio de 23.76 meses en el grupo B y de 16.25 en el grupo C; tipo de donador del injerto fue en igual numero para donador cadavérico y donador vivo relacionado (16) en el grupo B, que representan el 42% para cada tipo de donador respectivamente; a la vez que en el grupo C, el mayor numero de donadores fue vivo relacionado (31) que representan el 79%; por lo

cual el 61.5% del grupo control compartía al menos un haplotipo mientras que en el grupo B solo el 21% compartían esta característica. Una vez que se realizó el trasplante las diferencias encontradas entre los grupos B y C fueron las siguientes: retraso de función del injerto, el grupo B tuvo 14 pacientes con esta condición lo que representa el 37% del total mientras que el grupo C solo 7 la presentaron (18%); requerimiento de diálisis post-trasplante 13 y 6 pacientes respectivamente. La necrosis tubular aguda (NTA) fue la causa principal del retraso en ambos grupos y la estancia hospitalaria posterior al trasplante tuvo una mediana de 10 días para el grupo B y de 8 días para el grupo C.

En cuanto a los eventos de rechazo, estos tuvieron mayor incidencia en el grupo C con 13 episodios mientras que el grupo B presentó 11, hubo tres eventos de rechazo hiperagudo, uno en el grupo B y dos en el grupo C; al mes de seguimiento dos episodios se presentaron en el grupo B y cero en el grupo C; a los seis meses se presentaron dos episodios en el grupo B y cuatro en el grupo C y al año de seguimiento dos episodios en el grupo B y cero en el grupo C, el resto de los episodios se presentaron a lo largo del seguimiento en ambos grupos.

En análisis de correlación de Pearson no mostró significancia estadística en la relación, entre el uso de basiliximab y la presencia de rechazo con un índice de correlación de 0.52.

Se realizó análisis de regresión múltiple, el cual mostró, tomando al tiempo de supervivencia del injerto como variable dependiente, en un primer modelo en el que no usar basiliximab, un menor número de episodios de rechazo, un menor tiempo de isquemia fría y un nivel más bajo de creatinina sérica en la medición a 30 días, estuvieron relacionados de forma independiente a una mayor supervivencia. En un segundo modelo de regresión con la misma variable dependiente se encontró relación significativa de forma independiente con un menor número de episodios de rechazo, menos tiempo de isquemia fría, el no usar basiliximab y la ausencia de función retrasada del injerto con una mayor supervivencia.

El resto de las variables bioquímicas no tuvieron mayor impacto en el seguimiento y sobrevida del injerto.

En un seguimiento a 50 meses, se observó una tasa de sobrevida mayor en el grupo C comparado con el grupo B, tal como se muestra en la gráfica.

DISCUSION

Desde el inicio de la sustitución de la función renal con trasplante renal, a esta fecha ha habido una evolución en el manejo de los medicamentos inmunosupresores, los dos principales momentos en mi opinión en esta evolución son , la década de los 80's con la incorporación de los inhibidores de la calcineurina específicamente la ciclosporina, la cual mostró mejoría en la sobrevida del injerto; otro momento empezó a finales de la década de los 90, con la incorporación de fármacos biológicos, con esto me refiero al Basiliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico que bloquea la interleucina 2 y su indicación precisa conceptualmente es en pacientes de alto riesgo. Este trabajo inicio ante la búsqueda de evidencia que apoye el uso de este fármaco y si bien existen trabajos que apoyan el uso de Basiliximab para disminuir los episodios de rechazo dicha evidencia no se había determinado en nuestro universo poblacional hasta el trabajo de Infante y cols. donde solamente se mostró una tendencia favorecedora al Basiliximab, de una mayor sobrevida de los pacientes, sin que se observaran episodios de rechazo en ambos grupos, esto muy probablemente justificado por el bajo número de pacientes reclutados y el tiempo de seguimiento para cada uno de ellos, es por eso que decidimos evaluar a estos pacientes para verificar dicha tendencia ahora con un mayor número de pacientes y un mayor seguimiento.

Los resultados de este trabajo muestran que no existen una correlación directa entre los episodios de rechazo y el uso o no de basiliximab así como tampoco en la función renal del injerto a través del seguimiento, esto en los paciente de alto riesgo y de bajo riesgo, de tal manera que estas dos poblaciones muestran las misma probabilidad de presentar un episodio de rechazo y lo que es mas importante en mi opinión, el injerto tiene la misma sobrevivida en ambas poblaciones. De los resultados el único indicador para perdida del injerto fue la función retrasada del injerto y la creatinina a los 30 días, parámetros que ya han demostrado su relación directa con la función del injerto. El aspecto económico de este tratamiento, ya que es importante por las características de nuestra población y sistema de salud, valorar concienzudamente el uso de este fármaco, ya que en otros trabajos como en este no existe la evidencia científica que apoye el uso de este fármaco.

Para finalizar quiero comentar que este trabajo no es mas que una aportación a la evidencia científica, creo que la estructura de este estudio fue correcta, sin embargo se perdieron , muchos casos por falta de información en los expedientes, también me hubiera gustado incluir a pacientes de otros centros o grupos de trasplante. De tal manera que exhorto a la población medica que actualmente se encuentra con uso de este fármaco, que se haga de una forma ordenada y protocolizada con la finalidad de aportar evidencia científica.

BIBLIOGRAFIA

1. Mendoza Romero, Huerta Robles. Trasplante Renal. Arch Cardio Mex 2002; 72 (suppl 1): S267-70.
2. Mendoza Romero, Huerta Robles. Trasplante Renal. Arch Cardio Mex 2002; 72 (suppl 1): S267-70.
3. Nashan B., Moore R., et al . Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. Lancet 1997; 350
4. Ali J.O., Kahan Thi et al. Use of Basiliximab and Daclizumab in Kidney Transplantation. Prog Transplant. 2001; 11: 33-39.
5. B.M. Lee, C.K. Oh, et al. Effect of Basiliximab on Renal Allograft Rejection Within 1 year after Transplantation. Transpl Proc 2006 (38) 2025-2028.
6. Zúñiga Armendáriz V, Diliz Pérez H, Alvarez Amador L, et al. Evolución de 150 trasplantes renales en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX. Nefr Mex 2000; 21:63-9.
7. Vicenti F., et al. Interleukin-2 receptor antagonist induction in modern immunosuppression regimens for renal transplant recipients. Transp Inter 2006; 19: 446–457.
8. Kandus, A. Grego, K. et al. Effective Inmunoprophylaxis with Basiliximab plus triple therapy in renal transplantation: five-year single-center Experience. Transpl Proc 2006; 38: 2853–2855.
9. Fernández R. C, et al. Basiliximab (Simulect) in Renal Transplantation with high risk for Delayed Graft Function. Transpl Proc 2005; 37: 1435-1437.
10. Crompton J.A, et al. Lack of Economic Benefit with Basiliximab Induction in Living related donor Adult Renal Transplant Recipients. Pharmacotherapy 2003; 23: 443-450.

PETROLÉOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

PROYECTO: RECHAZO AGUDO EN TR CON BASILIXIMAB

I. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS GENERALES

Edad: _____ |
Género: hombre ____ (1) ____ mujer (2) |
Peso (Kg) _____ |
Talla (cm) _____ |
IMC: Kg/m² _____ |
Origen: local _____ (1) foráneo _____ (2) |

II. VARIABLES CLÍNICAS DE INTERÉS PRE TRASPLANTE

Enf renal original GNC ____ (1) DM ____ (2) HAS ____ (3) LEG ____ (4) |
T-intersticial ____ (5) Otras ____ (69) |
Enfermedades concomitantes: DM2 ____ (1) HAS ____ (2) Dislipidemia ____ (3) |

III. DATOS PRE TRASPLANTE

Hemoglobina (g/dl) _____ |
Hematocrito _____ |
Urea _____ |
Creatinina _____ |
Depuración Cr _____ |
Albuminuria de 24 hrs _____ |
Hepatitis B positivo si ____ (1) no ____ (2) |
Hepatitis C positivo si ____ (1) no ____ (2) |
CMV positivo si ____ (1) no ____ (2) |
Diálisis inicial DP ____ (1) HD ____ (2) |
Tiempo (meses) _____ |
Siguiente modalidad de diálisis DP ____ (1) HD ____ (2) |
Tiempo (meses) _____ |
Complicaciones por diálisis: Especificar _____ (10-20) |
Tipo de donador: DC ____ (1) DVR ____ (2) DVER ____ (3) |
Haplotipos compartidos: 0 ____ 1 ____ 2 ____ |
Panel Reactivo de Anticuerpos: Positivo ____ (1) Negativo ____ (2) |

IV PRIMERA SEMANA POST-TRASPLANTE

Fecha del TR _____ |
Tiempo de isquemia fría en horas _____ |
Tiempo de isquemia caliente en horas _____ |
Reinicio de función renal en días _____ |
Tuvo retraso de función del injerto si ____ (1) no ____ (2) |
¿Requirió diálisis post-TR? Si ____ (1) no ____ (2) |
Días con diálisis post-TR _____ |
Tipo de diálisis post-TR DP ____ (1) HD ____ (2) |
Causa de la función retrasada: NTA ____ (1) Obstructivas ____ (2) |
Otras quirúrgicas ____ (3) Rechazo ____ (4) Otras ____ (5) |
Especificar _____ (10-20) |
Estancia hospitalaria post-TR en días _____ |
Recibió BASILIXIMAB en días 0 y 4 si ____ (1) no ____ (2) |

Esquema inmunosupresor inicial: PDN+AZA+CYA _____ (1) PDN+MMF+CYA _____ (2) Rapamicina+MMF+PDN _____ (3) Tacrolimus+MMF+PDN _____ (4)
Niveles de CYA en la primera semana [ng/ml] _____

Exámenes entre el 6° y 8° días post-TR

Fecha de evaluación de estos exámenes _____
Hemoglobina (g/dl) _____
Hematocrito _____
Urea _____
Creatinina _____
Depuración Cr _____
Albuminuria de 24 hrs _____
Rechazo agudo si _____ (1) no _____ (2)

V. PRIMER MES POST-TRASPLANTE Entre los días 30 y 40

Fecha de evaluación de estos exámenes _____
Hemoglobina (g/dl) _____
Hematocrito _____
Urea _____
Creatinina _____
Depuración Cr _____
Albuminuria de 24 hrs _____
Rechazo agudo si _____ (1) no _____ (2)
Esquema de inmunosupresión: PDN+AZA+CYA _____ (1) PDN+MMF+CYA _____ (2)
Rapamicina+MMF+PDN _____ (3) Tacrolimus+MMF+PDN _____ (4)
Niveles de ciclosporina _____

VI. PRIMEROS 6 MESES POST-TRASPLANTE. Entre los días 180-200

Fecha de evaluación de estos exámenes _____
Hemoglobina (g/dl) _____
Hematocrito _____
Urea _____
Creatinina _____
Depuración Cr _____
Albuminuria de 24 hrs _____
Rechazo agudo si _____ (1) no _____ (2)
Esquema de inmunosupresión: PDN+AZA+CYA _____ (1) PDN+MMF+CYA _____ (2)
Rapamicina+MMF+PDN _____ (3) Tacrolimus+MMF+PDN _____ (4)
Niveles de ciclosporina _____
Presencia de falla renal si _____ (1) no _____ (2)
Vivo si _____ (1) no _____ (2)
Complicaciones: si _____ (1) no _____ - (2)
Especificar: _____ (10-20)

VII. PRIMER AÑO POST-TRASPLANTE. De los 11 ½ meses a los 12 ½ meses

Fecha de evaluación de estos exámenes _____
Hemoglobina (g/dl) _____
Hematocrito _____
Urea _____
Creatinina _____
Depuración Cr _____
Albuminuria de 24 hrs _____
Rechazo agudo si _____ (1) no _____ (2)
Esquema de inmunosupresión: PDN+AZA+CYA _____ (1) PDN+MMF+CYA _____ (2)
Rapamicina+MMF+PDN _____ (3) Tacrolimus+MMF+PDN _____ (4)
Niveles de ciclosporina _____

Presencia de falla renal si _____ (1) no _____ (2) |_____|
Vivo si _____ (1) no _____ (2) |_____|
Complicaciones: si _____ (1) no _____ - (2) |_____|
Especificar: _____ (10-20) |_____|

VIII. SEGUNDO AÑO POST-TRASPLANTE. Del mes 23 al mes 25.

Fecha de evaluación de estos exámenes |_____| |_____| |_____|
Hemoglobina (g/dl) _____ |_____| |_____|
Hematocrito _____ |_____|
Urea _____ |_____| |_____|
Creatinina _____ |_____| |_____|
Depuración Cr _____ |_____|
Albuminuria de 24 hrs _____ |_____|
Rechazo agudo si _____ (1) no _____ (2) |_____|
Esquema de inmunosupresión: PDN+AZA+CYA _____ (1) PDN+MMF+CYA _____ (2) |_____|
Rapamicina+MMF+PDN _____ (3) Tacrolimus+MMF+PDN _____ (4) |_____|
Niveles de ciclosporina _____ |_____|
Presencia de falla renal si _____ (1) no _____ (2) |_____|
Vivo si _____ (1) no _____ (2) |_____|
Complicaciones: si _____ (1) no _____ - (2) |_____|
Especificar: _____ (10-20) |_____|

IX. TERCER AÑO POST-TRASPLANTE. Del mes 35 al mes 37

Fecha de evaluación de estos exámenes |_____| |_____| |_____|
Hemoglobina (g/dl) _____ |_____| |_____|
Hematocrito _____ |_____|
Urea _____ |_____| |_____|
Creatinina _____ |_____| |_____|
Depuración Cr _____ |_____|
Albuminuria de 24 hrs _____ |_____|
Rechazo agudo si _____ (1) no _____ (2) |_____|
Esquema de inmunosupresión: PDN+AZA+CYA _____ (1) PDN+MMF+CYA _____ (2) |_____|
Rapamicina+MMF+PDN _____ (3) Tacrolimus+MMF+PDN _____ (4) |_____|
Niveles de ciclosporina _____ |_____|
Presencia de falla renal si _____ (1) no _____ (2) |_____|
Vivo si _____ (1) no _____ (2) |_____|
Complicaciones: si _____ (1) no _____ - (2) |_____|
Especificar: _____ (10-20) |_____|

X. CUARTO AÑO POST-TRASPLANTE. Del mes 47 al mes 49.

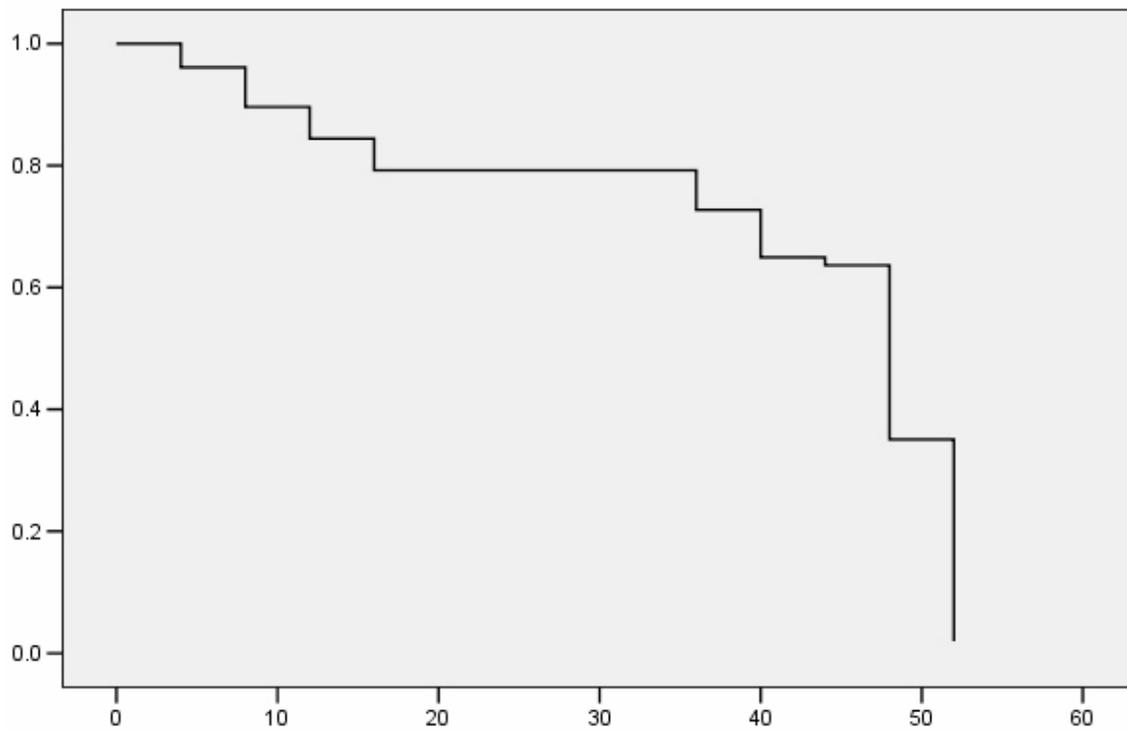
Fecha de evaluación de estos exámenes |_____| |_____| |_____|
Hemoglobina (g/dl) _____ |_____| |_____|
Hematocrito _____ |_____|
Urea _____ |_____| |_____|
Creatinina _____ |_____| |_____|
Depuración Cr _____ |_____|
Albuminuria de 24 hrs _____ |_____|
Rechazo agudo si _____ (1) no _____ (2) |_____|
Esquema de inmunosupresión: PDN+AZA+CYA _____ (1) PDN+MMF+CYA _____ (2) |_____|
Rapamicina+MMF+PDN _____ (3) Tacrolimus+MMF+PDN _____ (4) |_____|
Niveles de ciclosporina _____ |_____|
Presencia de falla renal si _____ (1) no _____ (2) |_____|
Vivo si _____ (1) no _____ (2) |_____|
Complicaciones: si _____ (1) no _____ - (2) |_____|
Especificar: _____ (10-20) |_____|

Comentarios:

ANEXO 2.

GRAFICA DE SOBREVIDA KAPLAN MEYER

GRUPO TOTAL



Tiempo desde el trasplante hasta el final del seguimiento

ANEXO 2.

GRAFICA DE SOBREVIDA KAPLAN-MAYER

BASILIXIMAB VS CONTROL

