



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**“UTILIZACIÓN E IMPACTO PRONÓSTICO DE BASILIXIMAB Y
TIMOGLOBULINA EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN”**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. SILVIA EUNICE RAMÍREZ ANDRADE

TUTOR DE TESIS:

DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO

PROFESOR TITULAR:

DR. RICARDO CORREA ROTTER

Ciudad de México a 11 de Julio de 2018





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 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.

Autorización de tesis:

“UTILIZACIÓN E IMPACTO PRONÓSTICO DE BASILIXIMAB Y TIMOGLOBULINA EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN”

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de enseñanza del INCMNSZ

Dr. Ricardo Correa Rotter
Profesor titular del curso de Nefrología del INCMNSZ

Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro
Profesor adjunto del curso de Nefrología del INCMNSZ
Tutor de tesis

Dra. Silvia Eunice Ramírez Andrade
Residente de tercer año de Nefrología del INCMNSZ

ÍNDICE

01.- MARCO TEÓRICO	4
02.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
03.- JUSTIFICACIÓN	17
04.- HIPÓTESIS	18
05.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO	19
06.- METODOLOGÍA	20
07.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
08.-RESULTADOS	24
09.-DISCUSIÓN	38
10.-CONCLUSIONES	42
11.- BIBLIOGRAFÍA	43

1) MARCO TEÓRICO

Epidemiología de la enfermedad renal crónica y trasplante renal

La enfermedad renal crónica (ERC) tiene una alta prevalencia en el mundo y se asocia a una mayor mortalidad si no recibe tratamiento, en comparación con pacientes que reciben alguna forma de terapia de sustitución de la función renal. Se estima una prevalencia en el mundo de ERC en todos sus estadios de 10.4% para hombres y 11.8% para las mujeres. Es decir, casi 850 millones de personas en el mundo presentan algún grado de afección renal; de estos casos, solo 5.3 y 10.5 millones tienen un estadio avanzado para lo cual requieren diálisis o trasplante¹. Sin embargo, existen muchos casos que no reciben estos tratamientos debido a la falta de recursos económicos.

Por otro lado el número de personas que viven con ERC corresponde al doble del número de personas que viven con diabetes (422 millones)² y 20 veces más que la prevalencia de cáncer en todo el mundo (42 millones)³ o aquellas que viven con VIH/SIDA (36.7 millones)⁴.

Se sabe también que la tasa de mortalidad estandarizada por edad promedio debido a una disminución en la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) es de 21 muertes por 100,000 personas⁵. Es bien conocido que el número de muertes cardiovasculares por enfermedad renal crónica es muy alto: en 2013, hubo 1.2 millones de muertes cardiovasculares atribuidas a enfermedad renal⁶. Se estima además que más del 80% de los pacientes que reciben algún tipo de terapia de sustitución de la función renal (TSR) ya sea diálisis o trasplante, se encuentran en países de gran afluencia económica, son pacientes añosos y con acceso universal a servicios de la salud⁷.

En México las tasas de incidencia y prevalencia de ERC son de las más altas en el mundo y no se cuenta con acceso universal a TSR. Datos del Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) indican que la diabetes mellitus y la hipertensión arterial son las principales causas de ERC en México, lo que lleva a un aumento significativo de las muertes asociadas a enfermedad renal en nuestro país^{8,9}. Datos publicados por el Instituto Nacional de Salud Pública de México muestran una incidencia de ERC en nuestro país de 377 casos por millón de habitantes (pmh) y una prevalencia de 1,142 casos pmh. De estos, más 450 pacientes pmh se encontraban en un tipo de TSR. Por

otro lado, la ERC ha aumentado los años viviendo con discapacidad (DALYS) del 300 al 400%. Este hallazgo coloca a la ERC como la segunda y cuarta causa de años de vida sana perdidos para hombres y mujeres, respectivamente¹⁰. De acuerdo a ésta publicación, en el tiempo en que la misma fue publicada, el 50% de la población estaba cubierta por instituciones de seguridad social, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) otorgaba aproximadamente el 80% de las diálisis a nivel nacional con alrededor de 60,000 pacientes en terapias sustitutivas, 25 mil de los cuales (41.7%) se encontraban en un programa de hemodiálisis y 35 mil en diálisis peritoneal (58.3%).¹¹⁻¹³. El no contar con seguridad social tiene consecuencias fatales para aquellos que presentan ERC, como reportaron recientemente Valdez y colaboradores en donde evaluaron a 850 pacientes mexicanos con ERCT incidentes atendidos en el Hospital General de México. Se encontró que el 87.6% no contaba con algún tipo de seguridad social e independientemente esta condición de carencia de seguridad social se asoció a una mortalidad de 56.7% al comparar aquellos pacientes que si contaban con algún tipo de seguridad social, en quienes fue mucho menor. Al analizar las diferentes modalidades de TSR, el trasplante renal se asoció a una sobrevida a corto plazo del 100%, comparado con aquellos que permanecieron en hemodiálisis (61.9%) o diálisis peritoneal (72.5%) (Ver Figura 1), sin embargo, es importante aclarar que el número de pacientes trasplantados fue pequeño¹⁴.

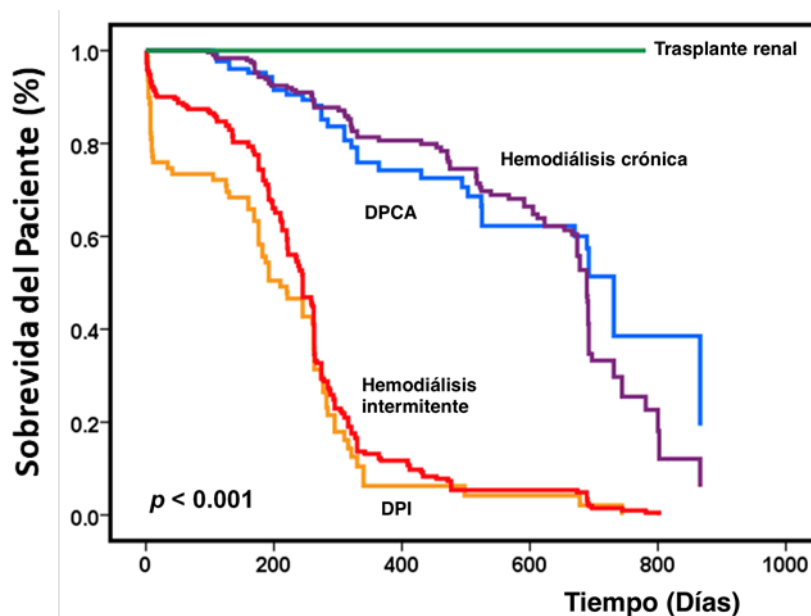


Figura 1. Análisis de sobrevida acorde a las diferentes terapias de sustitución de la función renal en población sin seguridad social en México.

El trasplante renal es el tratamiento ideal de elección para un importante porcentaje de pacientes con ERC en etapa avanzada y que requieren TSR. Un trasplante exitoso se asocia a mejoría en la sobrevida, calidad de vida y a una importante disminución de los costos de atención a la salud en comparación con cualquier modalidad de diálisis¹⁵. Las tasas de trasplante por millón de habitantes (pmh) más elevadas de los países que se reportan en el registro estadounidense de enfermedades renales (USRDS) corresponden a Croacia con 59 trasplantes renales pmh, Países Bajos y Estados Unidos con 56 trasplantes renales pmh cada uno, España con 54, Noruega con 53 y Escocia y Reino Unido con 51, respectivamente. Los países de América Latina con las tasas más elevadas son Uruguay y Argentina con 32 y 31 trasplantes renales pmh, respectivamente. La tasa de trasplantes por millón de habitantes en México para 2016 fue de 24.7, lo cual corresponde a un poco menos de la mitad del máximo reportado por Croacia¹⁶. Así mismo, el Sistema Informático del Registro Nacional de Trasplantes (SIRNT) y del Boletín Estadístico Informativo del Centro Nacional de Trasplantes (BEI-CENATRA) desde 1963 que se realizó el primer trasplante renal en el IMSS, para el 2015, informan que se han realizado 46,492 trasplantes renales. En 2017 se realizaron un total de 3,156 trasplantes renales en el país (un aumento del 4% en relación al 2015), la mayoría de donante vivo (922 provinieron de donantes fallecidos). En 2017, el número de pacientes en lista de espera para recibir un trasplante renal de donante fallecido fue de 13,112^{17,18}. Mientras que en el resto de los países mencionados predomina el trasplante de donante fallecido, en la mayoría de los centros de trasplantes en México se realiza predominantemente el trasplante renal de donador vivo. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) se realiza una proporción similar el trasplante renal de donador vivo y donante fallecido. El programa de trasplante renal en el INCMNSZ se inició formalmente en 1971. Previamente se habían realizado dos trasplantes renales en 1967 y 1968¹⁹. Desde entonces hasta finales del 2017 se han realizado más de 1,500 trasplantes renales en nuestra institución. Así mismo el INCMNSZ cuenta con un protocolo de trasplante renal desde hace al menos dos décadas, mismo que ha sido actualizado y renovado en diversas ocasiones para ajustar cambios y avances, con el fin de establecer pautas de manejo y evaluación en las diferentes etapas del trasplante renal (pre, peri y post-trasplante)²⁰.

Terapia inmunosupresora y su evolución en el trasplante renal

Como se comentó previamente, el trasplante renal constituye la terapia de sustitución renal de elección para un elevado porcentaje de pacientes con ERCT, siempre que no existan condiciones médicas o sociales que contraindiquen la cirugía o interfieran con la capacidad de adherirse a la inmunosupresión a largo plazo. En las últimas 3 décadas y a la par de la evolución en las terapias de inmunosupresión, los receptores de trasplante renal se han beneficiado de mejoras notables en los resultados a corto plazo en comparación con lo que sucedía a receptores de trasplante renal de épocas anteriores. Específicamente, actualmente las tasas de supervivencia del injerto a 1 año son del 95%, y la incidencia de rechazo agudo durante el primer año después del trasplante es del 15%²¹, a diferencia de lo que sucedía en la década de 1960 hasta la de 1970, en donde las opciones inmunosupresoras se limitaban al uso de azatioprina y prednisona, la pérdida del injerto al primer año era muy elevada, ocurriendo en aproximadamente la mitad de los receptores, principalmente debido a rechazo. La introducción del uso del inhibidor de calcineurina, ciclosporina A (CYA), en el trasplante clínico a mediados de la década de los 80's fue un avance importante. Las tasas de rechazo disminuyeron, y la supervivencia del injerto a 1 año alcanzó 72.0 a 89.5%. En 1985, se introdujo el anticuerpo monoclonal OKT3. Su eficacia inmunosupresora se vio socavada por sus efectos secundarios, que incluían reacciones adversas a las dosis iniciales y el desarrollo de cáncer. El uso de CYA combinado con azatioprina y prednisona resultó en una mejor supervivencia del injerto comparado a azatioprina y prednisona solas, por ello, muchos centros decidieron que los riesgos asociados con el uso de OKT3 superaban sus beneficios. Tanto el uso de OKT3 como el entusiasmo por la terapia de inducción en general disminuyeron. A fines de la década de los 90's, el interés en la terapia de inducción basada en anticuerpos se recuperó con el desarrollo de anticuerpos contra el receptor de interleucina 2 (IL2-RA, Basiliximab y Daclizumab), que se mantuvieron promisorios como terapia de inducción sin efectos tóxicos. Sin embargo, muchos programas evitaron la inducción, a menos que se considerara que el trasplante conllevará un alto riesgo de rechazo agudo. Posteriormente se aprobó la utilización de anticuerpos policlonales depletors (r-ATG, Timoglobulina) con una mayor tendencia a su utilización en relación al tipo de trasplantes renales que se realizan en el mundo, particularmente para trasplante de donante fallecido²².

Entre las maniobras usadas para la mejora en la sobrevida del paciente y del injerto se ha incluido el empleo de una cuidadosa valoración inmunológica pre-trasplante, el uso de esquemas de inducción y esquemas de inmunosupresión de mantenimiento adecuados. Hablando específicamente de la terapia de inducción, esta se define como la inmunosupresión intensa al inicio del trasplante usando agentes biológicos como anticuerpos monoclonales o policlonales, depletoreos o no depletoreos, que se administran durante la cirugía de trasplante previamente a la revascularización del aloinjerto con la finalidad de evitar o disminuir los episodios de rechazo agudo y facilitar el manejo de otros inmunosupresores. El propósito de la terapia de inducción es depletar o modular la respuesta de las células T al momento de la presentación del antígeno. Así mismo, se encuentra encaminada a mejorar la eficacia de la inmunosupresión, reduciendo los episodios de rechazo agudo y/o disminuyendo la inmunosupresión de mantenimiento en algunos casos. En los Estados Unidos de América (EUA) el 80% de los receptores de trasplante renal reciben inducción²³. Con excepción de los receptores que comparten 2 haplotipos con su donador, todos los pacientes con trasplante renal deben recibir terapia de inducción como parte del esquema inmunosupresor^{24,25}.

En México se cuenta únicamente con dos terapias de inducción, la globulina anti-linfocítica de conejo (r-ATG, Timoglobulina) que es un agente policlonal depletor y el anticuerpo contra el receptor de interleucina 2 (IL2-RA, Basiliximab) que es un agente monoclonal no depletor, ambos aprobados para su utilización desde 1998, sin embargo, la introducción de timoglobulina en nuestro país fue a partir del año 2008. Al seleccionar un agente de inducción en trasplante renal se debe de considerar el riesgo inmunológico del receptor para desarrollo de un rechazo agudo, es decir alto o bajo riesgo inmunológico. Por protocolo institucional y similar a las recomendaciones KDIGO 2009^{20,26}, los pacientes de alto riesgo inmunológico (re-trasplantes, trasplante de donante fallecido, %PRA mayor del 30% o presencia de anticuerpos donante específico) reciben como terapia de inducción timoglobulina. En pacientes que no sean de alto riesgo inmunológico se recomienda la utilización de basiliximab.

Hablando específicamente de la timoglobulina, su mecanismo de acción se basa en ir contra antígenos de superficie de las células T (CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45, HLA-DR, cadenas pesadas de HLA I) con efectos

adicionales en células NK, moléculas de adhesión y tráfico celular produciendo lisis del linfocitos directamente o por el sistema retículo endotelial. Se presenta en un liofilizado de 25 mg y su dosis es 4.5 mg/kg total dividido en tres días ó 1.5 mg/kg/día, dependiendo el protocolo institucional. Además de las complicaciones derivadas de la inmunosupresión que condicionan, los efectos tóxicos de la timoglobulina incluyen trombocitopenia, leucopenia, síndrome de liberación de citocinas (fiebre, escalofríos, cefalea) y ocasionalmente enfermedad del suero o reacciones alérgicas. Por lo tanto se contraindica su utilización en pacientes hipotensos, con leucopenia y/o trombocitopenia al momento del trasplante ²⁷. En cuanto al basiliximab este medicamento constituye una inmunoglobulina G creada con ingeniería genética (ADN recombinante) de tipo quimérico y se presenta en liofilizado de 10 mg y 20 mg. Su dosis es de 20 mg en los días 0 y 4 del trasplante. Su mecanismo de acción se basa en que se une específicamente y con alta afinidad a la cadena α del receptor de IL-2, bloqueando competitivamente la activación de dicho receptor, bloqueando la tercer vía de señalización responsable de la proliferación clonal del linfocito T y llevando a apoptosis ²⁷. Las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, han sido reportadas ocasionalmente con el empleo de este medicamento, el cual se considera seguro y con un perfil de eventos adversos similar a los reportados con el uso de placebo.

Estudios internacionales de eficacia y seguridad con Timoglobulina y Basiliximab en receptores de trasplante renal

Se han realizado múltiples estudios dirigidos hacia la evaluación de los diferentes efectos al comparar una terapia de inducción con otra²⁹. Para fines del presente trabajo se hablará de los estudios que comparan uso de timoglobulina contra basiliximab en los diferentes tipos de receptores renales. Es importante mencionar que existen estudios clínicos controlados y aleatorizados, retrospectivos basados en registros nacionales y aquellos dirigidos a destete rápido de esteroides. Se mencionan a continuación los más relevantes.

Estudios clínicos controlados y aleatorizados:

En 2002, Lebranchu y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico de 9 hospitales franceses en donde compararon la utilización de Basiliximab y Timoglobulina

en 50 receptores de trasplante renal de donante fallecido en cada grupo con PRA <25% e inmunosupresión de mantenimiento con CYA, mofetil micofenolato (MMF) y prednisona (PDN). La dosis media total y acumulada de Timoglobulina fue de 570 mg contra dosis convencional de Basiliximab. No hubo diferencias en cuanto a incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia al año (8% en cada grupo) y sobrevida del injerto (94% vs. 96%). Existió mas frecuentemente fiebre (16 casos vs. 1 caso, $p < 0.001$) y leucopenia (5 casos vs. ningún caso, $p < 0.03$) en el grupo de Timoglobulina. Así mismo fueron mas frecuentes los casos de infección por citomegalovirus (CMV) (19 vs. 6, $p = 0.005$) no así en enfermedad invasiva³⁰.

Posteriormente en 2004, Mourad realizó un estudio con 53 y 52 receptores de trasplante renal de donante fallecido con características similares en cuanto riesgo inmunológico en el estudio de Lebranchu (PRA <20%, algunos 2do trasplante) que recibieron Timoglobulina (dosis de 1 mg/kg día 0 y 1, hasta conteo CD3 <20 /mm³) y Basiliximab. El esquema de inmunosupresión de mantenimiento fue con CYA+MMF+PDN. No encontraron diferencias en la incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia y sobrevida del injerto al comparar una terapia con la otra (r-ATG 9.4 vs. 9.6% y r-ATG 96.2 vs. 94.2%, respectivamente). En cuanto a desenlaces de seguridad, existieron mayores eventos de leucopenia, trombocitopenia e infección por CMV en el grupo de Timoglobulina³¹.

Brennan en 2006 publicó un estudio multicéntrico internacional con un mayor número de pacientes receptores de trasplante renal de donante fallecido, donde comparó 141 pacientes inducidos con Timoglobulina (7.5 mg/kg/total) y 137 pacientes inducidos con Basiliximab. Todos acorde a criterios de elegibilidad por tiempo de isquemia fría y factores del donante y receptor fueron de alto riesgo inmunológico. El esquema de inmunosupresión de mantenimiento fue el mismo que en los estudios de Lebranchu y Mourad. Al año, el grupo que recibió Timoglobulina presentó una menor incidencia de episodios de rechazo agudo comprobados por biopsia (15.6% vs. 25.5%, $p=0.02$) y de rechazo agudo mediado por anticuerpos que recibieron tratamiento (1.4% vs. 8%, $p= 0.005$). Sin diferencia en mortalidad o sobrevida del injerto (91% vs. 90%). Sin embargo, en cuanto a los desenlaces de seguridad hubo una mayor frecuencia en eventos de leucopenia (33.3% vs. 14.6%, $p=0.001$) e infecciones bacterianas (85.8 vs. 75.2%, $p=0.03$). Por otro lado, los eventos de infecciones por CMV fueron menos frecuentes (7.8% vs. 17.5%, $p= 0.02$), probablemente a la utilización de profilaxis

universal para infección por CMV que reciben los pacientes con Timoglobulina³². Esta cohorte se siguió por 5 años y el beneficio de menores tasas de rechazo agudo confirmado por biopsia y de rechazo agudo mediado por anticuerpos que requirió tratamiento persistió a favor de Timoglobulina (15% vs. 27%, $p = 0.03$ y 3% vs. 12%, respectivamente, $p = 0.05$). Los casos de CMV a 5 años también fueron menores en el grupo de Timoglobulina (7% vs. 17%, $p = 0.02$), y no existió diferencia en los casos de aparición de cáncer.

Más recientemente, Pilch en 2014³⁴ realizó un estudio unicéntrico de 200 pacientes, en el que se comparó Timoglobulina contra antagonistas del receptor de IL-2 (Basiliximab dosis estándar y daclizumab dosis de 1 mg/kg día 0 y 7). Los pacientes fueron receptores de trasplante renal de donante fallecido en el 80% de los casos y de alto riesgo inmunológico, con PRA >20%. En este estudio la inmunosupresión de mantenimiento fue diferente en comparación a los estudios previamente mencionados; aquí se utilizó tacrolimus (FK), MMF y PDN. Las tasas de rechazo agudo al año fueron bajas y similares entre los dos grupos (Basiliximab/daclizumab 10% vs r-ATG 6%, $p = 0.30$). En Timoglobulina el tiempo de ocurrencia al primer rechazo fue mayor (241 +/- 70 vs. 97.6 +/- 114 días, $p < 0.01$) y en seguridad se reportó una mayor incidencia de casos de nefritis por virus BK en quienes recibieron timoglobulina (9 vs. 1 caso, $p = 0.02$).

Estudios basados en registros nacionales:

En el 2009, Willoughby realizó un estudio utilizando los registros del 2001-2005 de la base de datos estadounidense Organ Procurement and Transplantation Network (US OPTN), analizó la utilización de Timoglobulina, Basiliximab y la no inducción en 19,137 receptores de trasplante renal, de los cuales 60% fueron de donador fallecido, PRA <50%, 10% de estos hispanos y con inmunosupresión de mantenimiento con FK y MMF. No encontraron diferencia en la tasa de rechazo agudo al año (9 vs. 11 vs. 13%) ni en sobrevida del injerto³⁵.

Por su parte y en años posteriores, Tanriover^{36,37}, realizó dos estudios utilizando la base de datos del US OPTN del periodo 2000-2012, en el primer estudio se analizaron 25,996 receptores de trasplante renal de donador vivo (TRDV) y en el segundo estudio 59,010 receptores de trasplante renal de donante fallecido (TRDF). En el primer estudio

de los TRDV, el PRA fue en el 40% de los pacientes <20%, 14% fueron hispanos y la inmunosupresión de mantenimiento se llevo acabo con FK +MMF+PDN. Se reportó una menor incidencia de rechazo agudo al año a favor de Timoglobulina al compararse contra Basiliximab y no inducción, en estos dos últimos grupos la diferencia en cuanto a tasa de rechazos agudos al año fue mayor (9.6 vs. 11.7 vs. 12.4%, $p = <0.001$). En el estudio realizado con TRDF, se comparó Timoglobulina, Alemtuzumab, Basiliximab y no inducción. Los pacientes tenían PRA promedio de 20%, 14% eran hispanos y la inmunosupresión fue con FK+MMF+PDN. Similarmente al estudio previo, Timoglobulina significativamente se asoció a menor tasa de rechazo agudo al primer año seguido por Alemtuzumab, Basiliximab y no inducción (9.1 vs. 11.6 vs. 12.4 vs. 13.3%, $p = <0.001$).

Estudios basados en destete de esteroides:

En 2016, se realizó en Alemania, por Thomuschen un estudio multicentrico aleatorizado de 615 receptores de trasplantes renal (87% de donante fallecido). Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los siguientes tres esquemas de inducción: Basiliximab más inmunosupresión de mantenimiento con esteroides, Basiliximab con destete rápido de esteroides (a los 8 días postrasplante) o inducción con Timoglobulina con destete rápido de esteroides. En los tres grupos además se utilizó FK y MMF. El PRA fue menor a 30%, no presentaban anticuerpos donador específico (ADE) pre-trasplante y la isquemia fría fue menor a 30 horas. No encontraron diferencia en la tasa de rechazo agudo al año (10 vs. 11 vs. 11%) ni en sobrevida del injerto (96.9 vs. 94.7 vs. 97.4%) al comparar todos los grupos. Tampoco existió diferencia en la ocurrencia de infecciones bacterianas, infecciones por CMV o virus BK³⁸.

Estudios observacionales con Basiliximab y Timoglobulina en trasplante renal de bajo riesgo inmunológico:

Existen múltiples estudios observacionales donde se confirman los hallazgos previamente descritos al comparar Timoglobulina y Basiliximab. Comparado con Timoglobulina, Basiliximab se asoció a una mayor aparición de anticuerpos donador específico (ADEs) de *novo* y rechazo mediado por anticuerpos. Esto a partir de un estudio de 114 receptores de trasplante renal de donante fallecido quienes presentaban ADEs pre-trasplante pero prueba cruzada negativa al momento del trasplante³⁹. A los 36

meses, comparado con Basiliximab, Timoglobulina se asoció a una disminución en los ADEs de *novo* y eventos de rechazo agudo mediado por anticuerpos. Por otro lado, existe cierta evidencia de que Timoglobulina comparado con Basiliximab o no inducción pudiera ser benéfico en pacientes de bajo riesgo inmunológico. En un subanálisis de un estudio controlado aleatorizado donde se comparó la utilización de Timoglobulina con Basiliximab en receptores trasplante renal de donantes fallecidos con criterios estándar, aquellos que recibieron Timoglobulina tuvieron un menor riesgo de rechazo agudo, muerte y pérdida de injerto al compararse con Basiliximab⁴⁰.

Por otro lado, la administración de Timoglobulina pareciera segura y efectiva en pacientes en los que se lleva a cabo TRDV. Esto se observó en un estudio unicéntrico en el cual la utilización de Timoglobulina comparada con un grupo control sin inducción de una cohorte nacional, se asoció a mayor sobrevida del paciente (96 contra 90%) y del injerto a 5 años (82 contra 79%) y menor tasa de rechazo agudo al año (2 contra 21%)⁴¹. Las características de los receptores en cuanto a riesgo inmunológico fueron las siguientes: 146 de 214 fueron TRDV relacionado, 9% fueron re-trasplantes, 22% recibieron como esquema de inmunosupresión de mantenimiento FK + MMF + PDN.

Contrariamente a lo antes descrito, existen otros estudios que demuestran que Timoglobulina no es superior a Basiliximab en pacientes de bajo riesgo inmunológico. En el estudio de Al Najjar y cols. se analizaron 100 receptores de trasplante renal de bajo riesgo inmunológico los cuales fueron aleatorizados a inducción con Basiliximab (50 pacientes) o Timoglobulina (50 pacientes). Los pacientes recibieron MMF +PDN por tiempo corto y CYA se administró en las primeras 24 horas postrasplante o cuando la creatinina sérica se encontrara por debajo de 2.7 mg/dl en ambos grupos. A los 12 meses, la incidencia de rechazo agudo fue similar en ambos grupos (8% en cada grupo). Existió menor tasa de infecciones por citomegalovirus en el grupo de Basiliximab pero no hubo diferencia significativa en enfermedad por CMV en ambos grupos. La sobrevida del paciente y del injerto fueron similares a los 12 meses y 5 años de seguimiento⁴².

Estudios de eficacia y seguridad con terapias de inducción en México

En 2011, Marino y colaboradores realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en el que se incluyeron 1,000 trasplantes consecutivos realizados en el INCMNSZ entre

1967 y junio 2011. Reportaron que la sobrevida del paciente a uno, tres, cinco, diez, 15 y 20 años fue de 94.9, 89.6, 86.8, 76.9, 66.1 y 62.2%, respectivamente. La sobrevida del injerto censurada para muerte con injerto funcional a uno, tres, cinco, diez, 15 y 20 años fue de 93.1, 87.1, 83.5, 73.9, 62.7 y 52.5%, respectivamente. Por otro lado describieron que los factores de riesgo asociados con una peor sobrevida del injerto fueron una menor edad del receptor, trasplante durante el periodo de tiempo de 1967-1983 y menor compatibilidad HLA. En este estudio el 73% de los trasplantes fueron de donador vivo relacionado. El 22.4% recibió inmunosupresión con Daclizumab, el 10 % con Basiliximab y solo 3.6% con Timoglobulina. La mayoría se realizó sin ninguna terapia de inducción (64%). La tasa de rechazo agudo fue de 25% para pacientes con triple terapia de mantenimiento sin uso de inducción y se redujo a 11% con el triple esquema de FK+ MMF +PDN asociado a cualquier terapia de inducción¹⁹.

En otro estudio retrospectivo con la colaboración de diferentes centros de trasplante iniciado en 2008, se registraron los datos disponibles de los donadores y receptores de los 36 centros hospitalarios mexicanos que participaron; se examinó la información de 6,358 pacientes que fueron trasplantados durante el periodo 1997-2008. Predominó el trasplante de donante vivo (74.8%). En el 65.3% de los pacientes trasplantados no se utilizó terapia de inducción. La terapia de inducción más comúnmente utilizada fue Basiliximab en 18.2% de los casos. La supervivencia del paciente a 10 años fue de 77%, y la supervivencia global del injerto fue de 75%⁴³.

Recientemente en 2016, Martínez Mier y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo donde compararon Timoglobulina y Basiliximab en 125 trasplantados renales de donante fallecido de 2003 a 2014. De éstos pacientes, 66.4 % utilizó Basiliximab y 33.6% Timoglobulina. Hubo una tendencia a una mayor incidencia de retardo en la función del injerto en el grupo de Basiliximab (19.3% vs 16.7%), sin alcanzar significancia estadística y fue también mas común la presencia de rechazo agudo con Timoglobulina (19% vs 16.9%), tampoco con significancia. La sobrevida del injerto no fue diferente al comparar ambos grupos. Algo importante a mencionar es que la población fue diferente entre grupos habiendo más re-trasplantes, órganos con criterios extendidos y mayor tiempo en diálisis en el grupo de Timoglobulina, es decir pacientes con mayor riesgo inmunológico⁴⁴.

2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ERC es un problema de salud mundial. México constituye uno de los países con mayor prevalencia por millón de habitantes de pacientes en terapia de sustitución renal. Se sabe que el trasplante renal, es el mejor y más efectivo tratamiento para la mayoría de los pacientes con ERC avanzada. Para finales de 2017, en México existían mas de 13 mil pacientes en lista de espera para trasplante de donante fallecido. Así mismo, por año y dependiendo del tipo de donador, el número de trasplantes acumulados y por año que se realizan en nuestro país va en aumento sin alcanzar la demanda de órganos actual. En nuestro Instituto desde el primer trasplante realizado en 1967 a la fecha se han realizado aproximadamente poco más de 1,500 trasplantes renales.

Posterior al trasplante, la principal amenaza para la sobrevida del injerto es el rechazo agudo, confirmando mas del 60% de las causas atribuibles a perdida del injerto en algunas series. El periodo crítico o de mayor frecuencia de rechazo agudo celular es en el primer año postrasplante y es proporcional al riesgo inmunológico. De ahí que se hayan creado estrategias terapéuticas como la terapia de inducción para la prevención de rechazos agudos. Esto redujo el porcentaje de disfunción de >20% a <10% para el trasplante de donante fallecido y del 10% a <4% en el trasplante de donador vivo. Actualmente los fármacos que se utilizan para inducción del trasplante renal en México son la Timoglobulina y el Basiliximab. En el mundo, la utilización de fármacos inductores en el trasplante renal actualmente es mayor al 80%, con una tendencia hacia una mayor utilización de Timoglobulina. La elección de un agente u otro depende principalmente de la categorización del riesgo inmunológico del paciente así como de las comorbilidades, fragilidad, riesgo de infección y neoplasia.

Es importante que cada centro especializado en la realización de trasplante renal cuente con una descripción de la evolución de las diferentes terapias de inducción utilizadas con fines de evaluar su impacto en la sobrevida del paciente, sobrevida del injerto y tasa de rechazos, esto con la finalidad de realizar los ajustes necesarios en el protocolo institucional para mejorar dichos desenlaces.

En la última evaluación realizada en este instituto que se publicó a mediados del 2011 con 1,000 trasplantes renales, la utilización de Timoglobulina apenas comenzaba

(solo 3.6% de utilización) por lo que no fue posible su evaluación e impacto en relación a otro tipo de terapias de inducción, específicamente Basiliximab.

En este sentido la pregunta que se pretende contestar con este trabajo es,
¿Cómo ha sido la transición del uso de las terapias de inducción del 2006 al 2017
y si ha impactado en la sobrevida del paciente e injerto?

3) JUSTIFICACIÓN

A pesar de la inmunosupresión moderna, la sobrevida del injerto a largo plazo no ha cambiado significativamente en las últimas décadas. De tal manera que cada centro dedicado a trasplante renal deberá evaluar periódicamente los cambios en la inmunosupresión, las características del donante y receptor que pudieran afectar esta sobrevida a largo plazo.

Una vez identificados los factores de mayor impacto se deberán hacer los ajustes que permitan minimizar su efecto en aras de mejorar la sobrevida del injerto. En el Instituto el último análisis realizado con este fin, fue en 2011, fecha en la cual se iniciaba el uso de Timoglobulina, hasta ese momento se comenzó a utilizar este medicamento como terapia de inmunosupresión de inducción. A la par que se ha incrementado la proporción paulatinamente de receptores de trasplante renal de donante fallecido, el uso de Timoglobulina es cada vez mas frecuente. Por lo anterior, es necesaria una nueva evaluación que incluya las dos principales terapias de inducción (Basiliximab y Timoglobulina) con el fin de describir su impacto en diferentes desenlaces e identificar factores de riesgo modificables que impacten la sobrevida del injerto y del paciente.

Seleccionando aquellos pacientes a partir del 2006 con el uso de las terapias actuales de inducción existen un poco más 700 pacientes, lo que permitirá un adecuado análisis de factores de riesgo asociados a rechazo y una descripción detallada de la población que recibe un trasplante renal en nuestro Instituto y de las prácticas de inmunosupresión realizadas.

Si se logran identificar algunos factores de riesgo, se podrá adecuar nuestro protocolo actual de manejo postrasplante con el fin de mitigar efectos deletéreos. Difícilmente se podrá realizar una comparación entre las diferentes terapias de inducción en cuanto a eficacia y seguridad debido a la protocolización de la administración de uno u otro de estos fármacos en base a la categorización del riesgo inmunológico.

4) HIPÓTESIS

El uso de Timoglobulina mostrará un incremento en los últimos 11 años, a la par del incremento en trasplantes de alto riesgo inmunológico.

El grupo de Timoglobulina tendrá una menor incidencia de rechazos agudos y una mayor proporción de eventos adversos asociados a su uso comparado con Basiliximab.

5) OBJETIVOS

a) Objetivo General:

- Analizar la evolución en la terapia de inducción utilizada en los últimos 11 años en la cohorte de pacientes trasplantados del INCMNSZ y su impacto en diferentes desenlaces pronósticos.

b) Objetivos Específicos:

- Conocer la tendencia del uso de la terapia de inducción en los últimos 11 años en el INCMNSZ.
- Identificar la incidencia de episodios de rechazo agudo confirmado por biopsia al primer año postrasplante acorde a la terapia de inducción.
- Reportar la incidencia de infecciones al primer año postrasplante por tipo de terapia de inducción.
- Comparar la incidencia de hospitalizaciones al primer año postrasplante entre los dos tipos de terapia de inducción.
- Determinar función del injerto al primer año post-trasplante y compararla por terapia de inducción.
- Analizar la sobrevida del injerto acorde al tipo de terapia de inducción.
- Comparar la sobrevida del paciente según la terapia de inducción utilizada.
- Analizar los factores riesgo independientes para el desarrollo de rechazo agudo con énfasis en la terapia de inducción.

6) METODOLOGÍA

a) Diseño del estudio.

Estudio comparativo dentro de una cohorte retrospectiva.

b) Población del estudio.

Pacientes que recibieron un trasplante renal en el Instituto que cumplieran con los criterios de selección, de septiembre de 2006 a marzo de 2017.

c) Grupos de estudio y asignación.

Para el análisis, los pacientes se dividieron en dos grupos: aquellos que recibieron Timoglobulina y los que recibieron Basiliximab. La inducción se realizó acorde al protocolo del Instituto, es decir, los pacientes de alto riesgo inmunológico recibieron Timoglobulina y aquellos considerados de bajo riesgo inmunológico recibieron Basiliximab. Adicionalmente, dividimos los pacientes en aquellos que tuvieron rechazo agudo y los que permanecieron sin rechazo para identificar el efecto independiente de la terapia de inducción sobre este desenlace.

d) Lugar de realización.

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

e) Periodo de tiempo.

El estudio incluye pacientes trasplantados dentro del Instituto en el periodo de septiembre de 2006 a marzo 2017.

f) Criterios de selección del estudio.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con trasplante renal realizado en el Instituto
- >18 años.
- Seguimiento >12 meses postrasplante.
- Que hayan recibido inducción con Timoglobulina o Basiliximab.
- ABO compatibles.
- Prueba cruzada negativa.

Expediente clínico completo.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con VIH, VHB y VHC.
- Pacientes con 2 haplotipos.
- Que hayan recibido terapia de inducción diferente a Timoglobulina o Basiliximab.
- Que hayan recibido inmunosupresión de mantenimiento con belatacept o everolimus.
- Trasplantes en bloque o combinado.
- Que hayan recibido protocolo de desensibilización.

g) Variables.

Las variables a analizar fueron las siguientes: Edad (años cumplidos al momento del trasplante), género (sexo del paciente; masculino o femenino), modalidad de diálisis previa al trasplante renal (diálisis peritoneal, hemodiálisis o estado pre-diálisis), tiempo en diálisis (tiempo en meses en alguna modalidad de diálisis previo al trasplante renal), etiología de la ERC (causa que provocó la falla renal), re- trasplante (en caso de haber perdido un trasplante previamente), % de panel reactivo de anticuerpos (PRA), presencia y títulos de ADEs (anticuerpos donador específico, pre-trasplante y *de novo* al año), tipo de trasplante (donador vivo o fallecido), donador con criterios extendidos (donador >60 años o >50 años y dos ó más de los siguientes: hipertensión, creatinina sérica >1.5 mg/dl, muerte por evento vascular cerebral), función retardada del injerto (haber requerido diálisis dentro de la primer semana postrasplante), inmunosupresión de mantenimiento (esquema combinado de inmunosupresión al momento del trasplante), rechazo agudo confirmado por biopsia (según clasificación histopatológica de Banff), efecto adverso por inducción (alergia, fiebre o alteración hematológica con leucopenia <2,500 células por μL ó trombocitopenia <80, 000 mm^3), riesgo alto para infección por citomegalovirus (receptor IgG- con donador IgG+ y/o serología desconocida del donador), infección por citomegalovirus (antigenemia positiva con >10 células/200,000 leucocitos o PCR >1,000 UI/ml), enfermedad invasiva por citomegalovirus (infección por citomegalovirus confirmado por biopsia), eventos infecciosos al año (infección bacteriana a nivel urinario, pulmonar, tejidos blandos, hueso ó sistema nervioso central), hospitalizaciones (evento que requirió de estancia hospitalaria > 24 hrs al primer año

postrasplante) tasa de filtrado glomerular estimada (basal, a los tres, seis, nueve y doce meses postrasplante por fórmula de CKD-EPI), cáncer (neoplasia detectada al primer año postasplante), pérdida del injerto (pérdida de función del injerto con requerimiento de alguna modalidad de diálisis al final del seguimiento), muerte del paciente (fallecimiento del paciente confirmado en el expediente clínico al final del seguimiento) y causa de muerte (motivo que llevo al fallecimiento del paciente al final de seguimiento).

h) Desenlaces de interés.

Los desenlaces de mayor interés fueron los siguientes: tasa de rechazo al año posterior al trasplante, sobrevida del injerto, sobrevida del paciente, infecciones al año postrasplante y hospitalizaciones al año posterior al trasplante.

i) Procedimientos.

Se realizó revisión del expediente clínico de todos los pacientes incluidos y se recabaron las variables de interés. Adicionalmente se obtuvieron resultados de laboratorio, estudios microbiológicos y de diagnósticos histopatológicos de los expedientes electrónicos del INCMNSZ.

7) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva según la distribución de las variables. Las variables categóricas se muestran como frecuencias y proporciones y las variables continuas con distribución normal se presentan como medias +/- DE y las de distribución anormal, con mediana e intervalo intercuartil. Para la comparación de las variables categóricas entre dos grupos (Timoglobulina vs. Basiliximab ó rechazo vs. no rechazo), se utilizó Chi² mientras que para variables continuas se utilizó T de Student o U de Mann-Whitney según aplicaba. Para el análisis de sobrevida del injerto, sobrevida del paciente y sobrevida libre de rechazo se utilizó método de Kaplan-Meier y las curvas se compararon con Log-Rank. Se realizó un análisis multivariado para determinar los factores de riesgo independientes asociados al desarrollo de rechazo agudo en los primeros 12 meses postrasplante mediante regresión logística, siendo la variable dependiente el tener o no rechazo. Se incluyeron en dicho análisis todas aquellas que fueron clínicamente relevantes. Adicionalmente se realizó un análisis multivariado mediante regresión de Cox, para determinar los factores independientes asociados con el tiempo libre de rechazo. Se consideró como significativa una $p < 0.05$. El análisis se realizó con el programa estadístico SPSS versión 21.

8) RESULTADOS

Evolución de las terapias de inducción:

Para fines de la descripción en la evolución de las terapias de inducción se incluyeron todos los trasplantes renales en el periodo de tiempo comprendido de enero 2006 a octubre 2017. Para el análisis del resto del estudio el tiempo de evaluación e inclusión de pacientes fue de septiembre 2006 (primeros pacientes con uso de Basiliximab que además tuvieron medición de %PRA pre-trasplante) a marzo 2017 (para que al menos tuvieran un año de seguimiento postrasplante). La primera terapia de inducción utilizada en el Instituto fue Basiliximab en 1999, posteriormente se introdujo Daclizumab en 2001 sustituyendo casi por completo a Basiliximab, que reinició su uso alternadamente con Daclizumab a partir del 2006 y finalmente el Daclizumab fue retirado del mercado en 2010. Fue hasta el 2008 en el que se inició en nuestro Instituto la utilización de Timoglobulina con tres casos y claramente se observa un incremento paulatino en años posteriores. La Figura 2 muestra la evolución en la utilización de las terapias de inducción en el periodo de estudio de enero 2006 a octubre 2017. En las figuras 3 y 4 se muestra la evolución de las terapias de inducción según el tipo de trasplante renal realizado (vivo o fallecido). En el trasplante renal de donador vivo, el Basiliximab es el medicamento de inducción más utilizado. Caso contrario al trasplante renal de donante fallecido donde se administra Timoglobulina prácticamente en el 100% de los casos desde 2013.

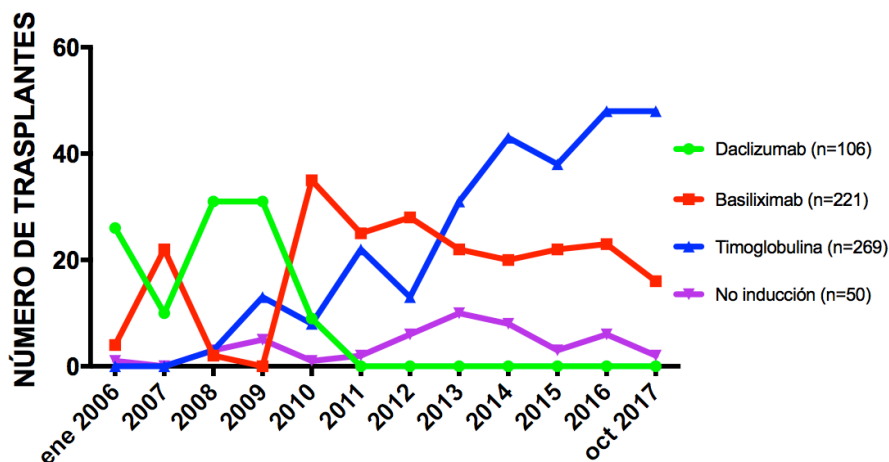


Figura 2. Evolución en las terapias de inducción.

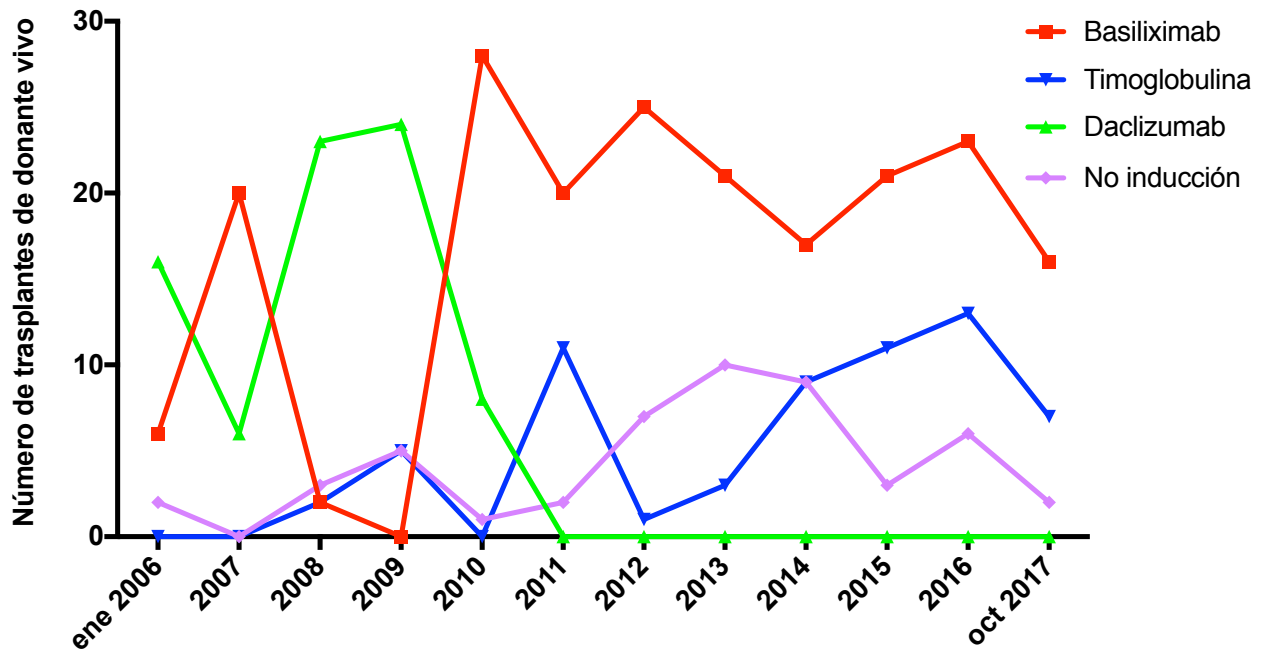


Figura 3. Evolución en las terapias de inducción en receptores de trasplante renal de donante vivo.

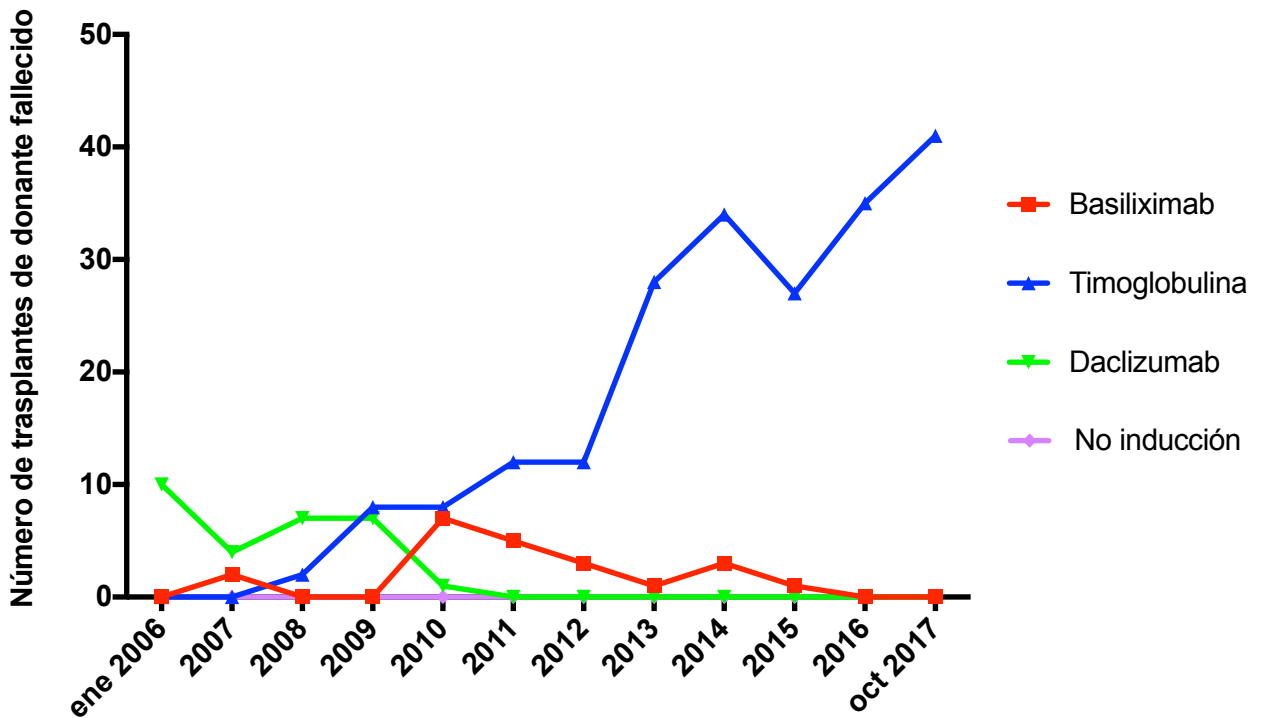


Figura 4. Evolución en las terapias de inducción en receptores de trasplante renal de donante fallecido.

Descripción y características generales de la población:

El total de pacientes trasplantados en el periodo de estudio de septiembre 2006 a marzo 2017 fue de 581 sujetos, de los cuales, 411 cumplieron los criterios de selección y se incluyeron para el análisis. Se excluyeron 170 pacientes debido a que 90 utilizaron Daclizumab como terapia de inducción, 52 no utilizaron inducción (compartían 2 haplotipos) y 28 por no cumplir con criterios de inclusión (15 no contaban con datos clínicos completos en el expediente, 6 recibieron belatacept, 3 tuvieron seguimiento menor a un año, 2 presentaban VIH, 1 recibió terapia de desensibilización y 1 recibió un trasplante hígado-riñón).

La mediana de edad de los 411 pacientes incluidos fue de 34.2 (25.7-47.1) años, 54% fueron hombres, en 49% de los casos la etiología de la ERC fue desconocida y la mediana de tiempo en diálisis fue de 24 (12-48) meses. El 52.8% recibió TR de donante vivo. El 55% recibió inducción con Timoglobulina y el resto con Basiliximab. El principal esquema de inmunosupresión de mantenimiento fue con FK+MMF+PDN en un 93.2% y el 15.2% presentaba anticuerpos donador específico (ADEs) pre-trasplante. En la tabla 1 se muestran el resto de las características generales de la población.

Tabla 1. Características generales de la población total.

Variable	Total n = 411 (100%)
Receptor masculino	221 (53.8)
<i>Etiología de ERC</i>	
Diabetes Mellitus	64 (15.6)
Hipertensión	6 (1.5)
Nefritis lúpica	41 (10)
Glomerulonefritis	39 (9.5)
Uropatía	17 (4.1)
ERPA	33 (8)
Desconocida	200 (48.7)
Otras	11 (2.7)
1er trasplante renal	375 (91.2)
<i>Modalidad TSR</i>	

Prediálisis	43 (10.5)
Hemodiálisis	206 (50.1)
Diálisis peritoneal	162 (39.4)
%PRA medido	407 (99.0)
%PRA clase I, Med (percentil 25-75)	1 (0-4%)
%PRA clase II, Med (percentil 25-75)	0 (0-4%)
ADE pre-TR medido	395 (96.1)
ADE pre-TR (+)	60 (15.2)
<i>Esquema de Inmunosupresión de Mantenimiento</i>	
TMP	383 (93.2)
TAP	13 (3.2)
CMP	4 (1.0)
CAP	2 (0.5)
Otros	9 (2.2)
Donante Fallecido	194 (47.2)
Donante masculino	183 (54.0)
Criterios extendidos	23 (6.9)
Función retardada del injerto	26 (6.3)
CMV IgG (-)	61 (14.8)

ERPA: Enfermedad renal poliquística del adulto, TSR: Terapia de sustitución de la función renal, %PRA: Panel reactivo de anticuerpos, ADE: Anticuerpos donador específico, TR: Trasplante renal, CMV: citomegalovirus. TMP: tacrolimus, mofetil micofenolato, prednisona, TAP: tacrolimus, azatioprina, prednisona, CMP: ciclosporina, mofetil micofenolato, prednisona, CAP: ciclosporina, azatioprina, prednisona. Otros: esquemas que incluían everolimus o sirolimus.

Comparación de la población por grupos: Timoglobulina vs. Basiliximab:

Al comparar por grupos, se encontró que en el grupo de Timoglobulina se trasplantaron más pacientes con ERC debido a nefritis lúpica en un 14.6% contra un 4.3% que recibieron Basiliximab ($p=0.017$). El número de pacientes que recibieron un re-trasplante también fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con Timoglobulina (32 vs. 4 pacientes, $p<0.001$), la mediana de %PRA clase I y II fue mayor en el grupo de Timoglobulina (%PRA clase I 2% vs. 0%, $p<0.001$ y %PRA clase II 2% vs. 0%, $p<0.001$) así como el porcentaje de pacientes con anticuerpos donador específico

pre-trasplante (ADE pre-TR) (26.7% vs. 1.1%, $p<0.001$). El grupo de Timoglobulina tuvo mayor porcentaje de TR de donante fallecido, donantes de criterios extendidos y eventos de función retardada de injerto (FRI) (78.8% vs 8.6% $p<0.001$, 13.5% vs 0.6% $p<0.001$, 11.5% vs 0 % $p<0.001$, respectivamente). Sin diferencia en la inmunosupresión de mantenimiento al inicio del trasplante ($p=0.062$) ni estado serológico de CMV. En la tabla 2 se muestran las características de los pacientes divididos por grupos.

Tabla 2. Características generales por tipo de inducción.

Variable	Basiliximab n=185 (45%)	Timoglobulina n=226 (55%)	Valor de p
Receptor masculino	106 (57.3)	115 (50.9)	0.231
<i>Etiología de ERC</i>			0.017
Diabetes Mellitus	28 (15.1)	36(15.9)	
Hipertensión	2 (1.1)	4 (1.8)	
Nefritis lúpica	8(4.3)	33 (14.6)	
Glomerulonefritis	23 (12.4)	16 (7.1)	
Uropatía	7 (3.8)	10 (4.4)	
ERPA	13 (7.0)	20 (8.8)	
Desconocida	100 (54.1)	100 (44.2)	
Otras	4 (2.2)	7 (3.1)	
1er trasplante renal	181 (97.8)	194 (85.8)	<0.001
<i>Modalidad TSR</i>			0.016
Prediálisis	28 (15.1)	15 (6.6)	
Hemodiálisis	91 (49.2)	115 (50.9)	
Diálisis peritoneal	66 (35.7)	96 (42.5)	
%PRA medido	183 (98.9)	224(99.1)	1.000
%PRA clase I, Med (percentil 25-75)	0 (0-1%)	2 (0-9.7%)	<0.001
%PRA clase II, Med (percentil 25-75)	0 (0-2%)	2 (0-12%)	<0.001
ADE pre-TR medido	178 (96.2)	217 (96.0)	1.000
ADE pre-TR (+)	2 (1.1)	58 (26.7)	<0.001
<i>Inmunosupresión de</i>			0.062

<i>mantenimiento</i>			
TMP	170 (91.9)	213 (94.2)	
TAP	5 (2.7)	8 (3.5)	
CMP	2 (1.1)	2 (0.9)	
CAP	0 (0.0)	2 (0.9)	
Otros	8 (4.3)	1 (0.4)	
Donante Fallecido	16 (8.6)	178 (78.8)	<0.001
Donante masculino	76 (43.4)	107 (65.2)	<0.001
Criterios extendidos	1 (0.6)	22 (13.5)	<0.001
Función retardada del injerto	0 (0.0)	26 (11.5)	<0.001
CMV IgG (-)	27 (14.6)	34 (15.0)	1.000

ERPA: Enfermedad renal poliquística del adulto, TSR: Terapia de sustitución de la función renal, %PRA: Panel reactivo de anticuerpos, ADE: Anticuerpos donador específico, TR: Trasplante renal, CMV: citomegalovirus. TMP: tacrolimus, mofetil micofenolato, prednisona, TAP: tacrolimus, azatioprina, prednisona, CMP: ciclosporina, mofetil micofenolato, prednisona, CAP: ciclosporina, azatioprina, prednisona. Otros: esquemas que incluían everolimus o sirolimus.

Rechazo agudo y anticuerpos donador específico de novo (ADEdn) :

La tasa de rechazo agudo confirmado por biopsia al año post trasplante en el total de pacientes evaluados fue de 18.2%. La tasa de rechazo agudo no fue diferente según el tipo de inducción (Timoglobulina 19.9% vs. Basiliximab 16.2%, $p=0.403$) (ver figura 5). En el grupo de Timoglobulina, 5 casos presentaron 2 ó más rechazos agudos al primer año y en este grupo de inducción se presentaron más frecuentemente episodios de rechazo humoral (14.2% vs. 7%, $p=0.064$), mientras que en el grupo de Basiliximab, hubo una tendencia hacia una mayor frecuencia de rechazo celular (8.6% vs. 4.9%, $p=0.064$).

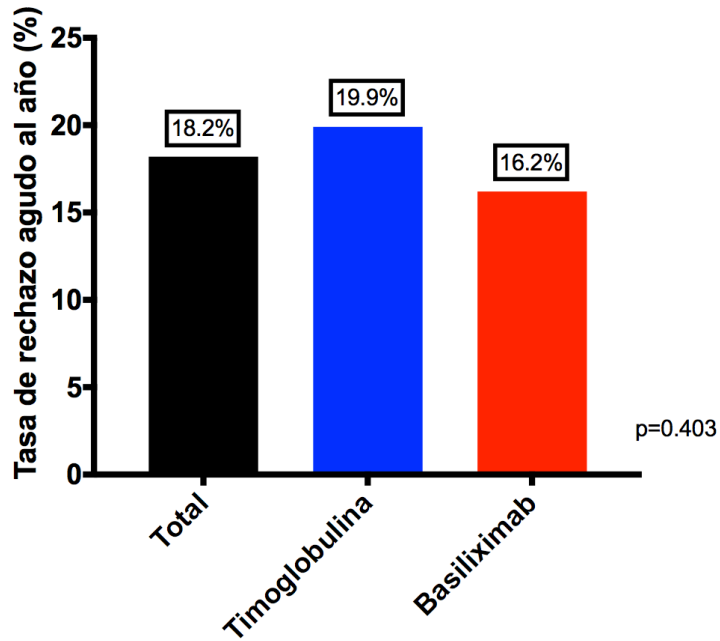


Figura 5. Tasas de rechazo agudo por tipo de inducción.

Al analizar la sobrevida del injerto libre de rechazo y por tipo de inducción, en el grupo de Basiliximab a los 4, 6 y 12 meses fue de 92.4, 88 y 84%, respectivamente. Para Timoglobulina a los 4, 6 y 12 meses fue de 90%, 86 y 80%, respectivamente; no hubo diferencia estadística entre los 2 grupos ($p= 0.338$); ver figura 6.

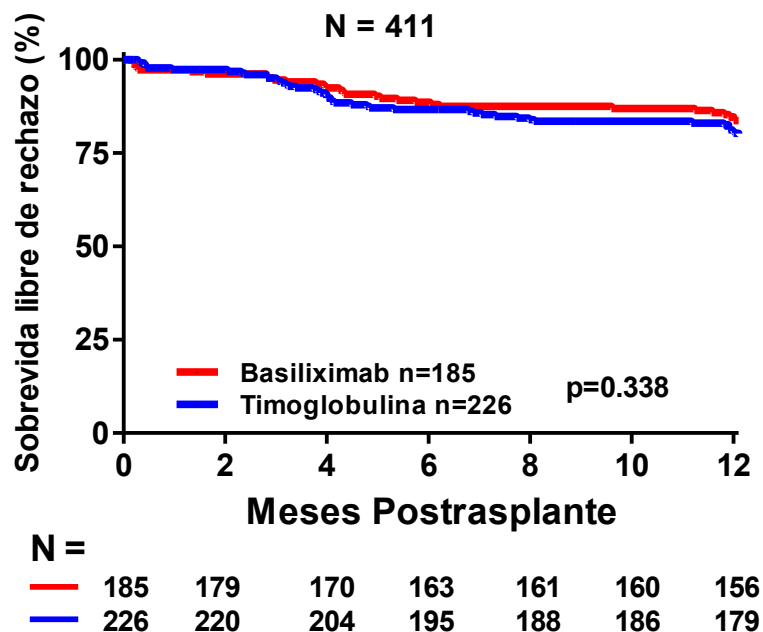


Figura 6. Sobrevida del injerto libre de rechazo agudo al primer año por método de Kaplan-Meier según tipo de inducción.

El grupo de Timoglobulina fue el que más desarrolló ADE de novo (55.4 vs 30.7%, $p=0.001$). El 9% de los pacientes que recibieron inducción con Timoglobulina presentaron ≥ 3 ADE de novo (ver figura 7).

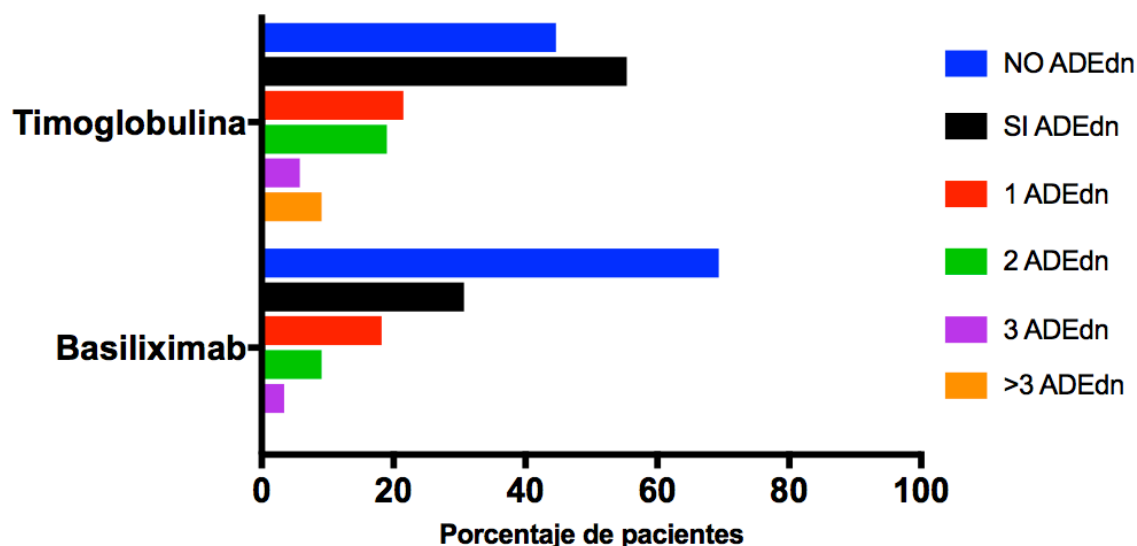


Figura 7. Frecuencia de anticuerpos donador específico de novo postrasplante (ADEdn) según tipo de inducción.

Desenlaces de seguridad:

La tasa de eventos adversos en el total de la población que recibió inducción fue de 16.8%. La mayoría de estos en el grupo de Timoglobulina principalmente de tipo hematológicos (leucopenia o trombocitopenia), ameritando en 6 casos modificación de la dosis de Timoglobulina planeada. En el grupo de Timoglobulina hubo una mayor incidencia de infección por CMV (9.7 vs. 3.8%, $p=0.032$) sin diferencia en los eventos de enfermedad invasiva (1.8 vs. 0.5%, $p=0.384$). La incidencia de viremia y nefropatía por virus BK fue de 0.5% y 0.7%, para el grupo de Timoglobulina y Basiliximab respectivamente. Solo hubo cuatro casos detectados de infección por parvovirus B19, dos por grupo. En cuanto a eventos infecciosos, la incidencia al año fue de 54% (entre estos infecciones de vías urinarias, neumonía, diarrea infecciosa, infecciones de tejidos blandos y osteomielitis e infecciones de sistema nervioso central). En el grupo de

Timoglobulina los eventos infecciosos se presentaron con una incidencia de 65.5% contra 40% en el grupo de Basiliximab ($p < 0.001$). Así mismo, existieron más hospitalizaciones por causa infecciosa en el grupo de timoglobulina (34% vs. 19%, $p = 0.001$). Existieron 2 casos de lesiones premalignas únicamente, neoplasia intracervical y neoplasia intravaginal, una en cada grupo (Ver tabla 3).

Tabla 3. Infecciones, hospitalizaciones y neoplasias.

Variable	Total n =411 (100%)	Basiliximab n=185 (45%)	Timoglobulina n=226 (55%)	Valor de p
EA por inducción*	69 (16.8)	5 (2.7)	64 (28.3)	<0.001
Hospitalizaciones**	113 (27.4)	36 (19)	77 (34)	0.001
Evento infeccioso⁺	222 (54.0)	74 (40.0)	148 (65.5)	<0.001
Infección por CMV	29 (7.1)	7 (3.8)	22 (9.7)	0.032
Enfermedad por CMV	5 (1.2)	1 (0.5)	4 (1.8)	0.384
Viremia por virus BK	2 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	1.000
Nefropatía por virus BK	3 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.9)	1.000
Infección por parvovirus B19	4 (1.0)	2 (1.1)	2 (0.9)	1.000
Cáncer	2 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	1.000

*Todos los eventos adversos adjudicables a la inducción fueron hematológicos (leucopenia $< 2,500$ células por μL ó trombocitopenia $< 80,000$ mm^3). **Hospitalizaciones por causa infecciosa. ⁺Infecciones de vías urinarias, neumonía, diarrea infecciosa, infecciones de tejidos blandos y osteomielitis e infecciones de sistema nervioso central.

Función renal:

La mediana de seguimiento de la cohorte fue 46 (26.6-72.8) meses. La tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) al año fue similar en ambos grupos (Timoglobulina 69 ± 25.4 ml/min, Basiliximab 71.3 ± 20.8 ml/min, $p = 0.24$) (ver figura 8).

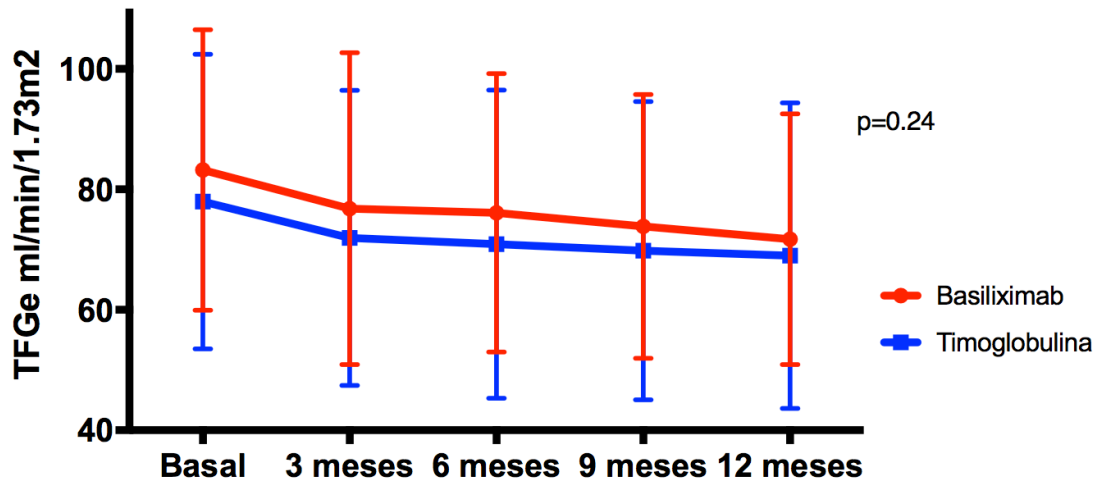


Figura 8. Media +/- DE de tasas de filtración glomerular según tipo de inducción.

Sobrevida del Paciente y del Injerto:

No hubo diferencias en mortalidad (Timoglobulina 1.3% vs Basiliximab 2.2%, $p=0.706$). Las causas de fallecimiento fueron: desconocida en 2 casos, sepsis en 3 casos y por eventos cardiovasculares en 2 casos. No existió diferencia en la frecuencia de pérdida de injerto (Timoglobulina 6.6% vs Basiliximab 7%, $p=1$).

En las figuras 9 y 10 se muestran la sobrevida del injerto y la sobrevida del paciente por tipo de inducción. La sobrevida del injerto por tipo de inducción a uno, dos, tres, cuatro, cinco y 10 años en el grupo de Basiliximab fue de 99.4, 99.4, 96.7, 94, 92 y 90.1%, respectivamente. Para el grupo de Timoglobulina a uno, dos, tres, cuatro, cinco y 9.5 años fue de 97, 96, 93.3, 91.4, 91.4 y 87%, respectivamente, sin diferencia estadística ($p=0.416$). La sobrevida del paciente en el grupo de Basiliximab a uno, dos, tres, cuatro, cinco y 10 años fue de 100, 100, 100, 99.1, 99.1 y 95.6%, respectivamente. Para el grupo de Timoglobulina a uno, dos, tres, cuatro, cinco y 9.5 años fue de 99.1, 98.6, 98.6, 98.6, 98.6 y 98.6%, respectivamente, sin diferencia estadística ($p=0.995$).

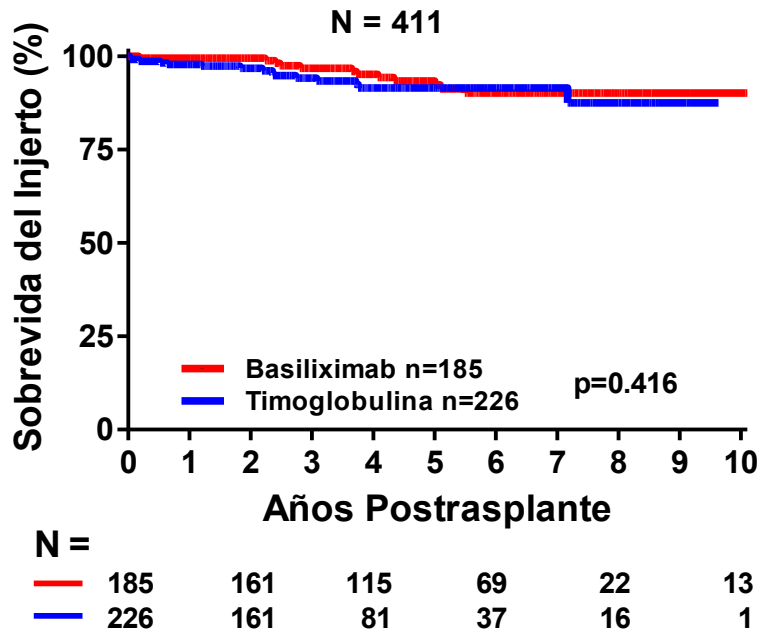


Figura 9. Sobrevida del injerto por método de Kaplan-Meier según tipo de inducción.

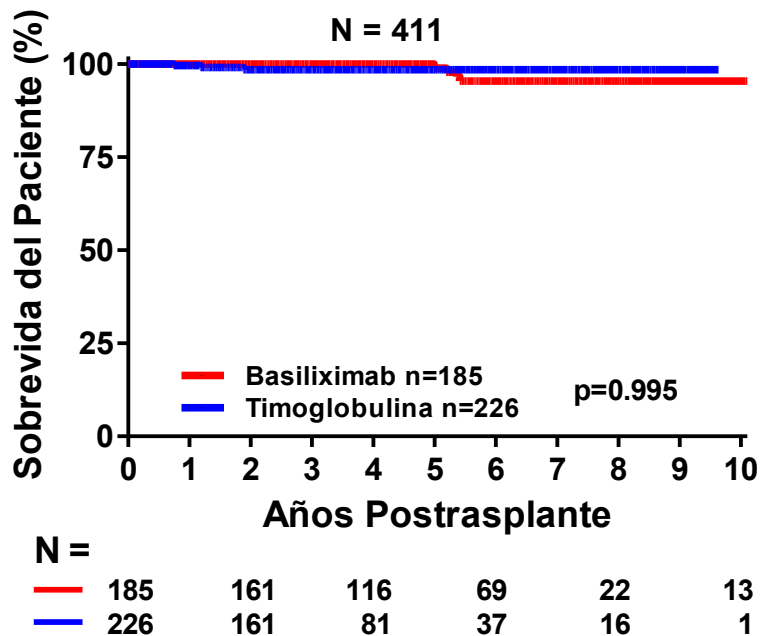


Figura 10. Sobrevida del paciente por método de Kaplan-Meier según tipo de inducción.

Análisis de Factores de Riesgo para desarrollo de episodios de rechazo agudo en los primeros 12 meses postrasplante:

Dividimos los pacientes en aquellos que tuvieron episodios de rechazo agudo y aquellos sin rechazo. El análisis univariado y multivariado con regresión logística se muestra en la Tabla 4. Cabe mencionar que para el análisis multivariado se incluyeron todas las variables incluidas en la tabla y se hizo una primera evaluación. Aquellas que resultaron con tendencia o fueron significativas se analizaron en otro modelo obteniendo el resultado final. La tabla 4 muestra los datos del multivariado para aquellas que resultaron estadísticamente significativas o con una tendencia.

Tabla 4. Análisis univariado y multivariado con regresión logística.

Variable	Con rechazo N=75 (%)	Sin rechazo N=336 (%)	UNIVARIADO OR (IC 95%), p	MULTIVARIADO OR (IC 95%), p
Edad receptor	36.7±13.0	37.2±13.8	0.99 (0.98-1.02), p=0.772	
Meses en diálisis	24 (12-48)	24 (11-48)	0.99 (0.99-1.01), p=0.720	0.99 (0.98-1.00), p=0.053
Receptor masculino	40 (53.3)	181 (53.9)	1.02 (0.62-1.69), p= 1.000	
Etiología de ERC				
Diabetes mellitus	8 (10.7)	56 (16.7)	0.60 (0.27-1.31), p= 0.263	
Hipertensión	0 (0.0)	6 (1.8)	XX, p=0.597	
Nefritis lúpica	8 (10.7)	33 (9.8)	1.10 (0.49-2.48), p= 0.994	
Glomerulonefritis	7 (9.3)	32 (9.5)	0.98 (0.48-2.31), p= 1.000	
Uropatía	1 (1.3)	16 (4.8)	0.27 (0.04-2.07), p= 0.331	
ERPA	5 (6.7)	28 (8.3)	0.79 (0.29-2.11), p= 0.806	
Desconocida	43 (57.3)	157 (46.7)	1.53 (0.92-2.54), p= 0.125	
Otras	3 (4.0)	8 (2.4)	1.71 (0.44-6.60), p= 0.430	
Re-trasplante	9 (12.0)	27 (8)	1.56 (0.70-3.47), p= 0.383	
Modalidad				
Pre-Diálisis	8 (10.7)	35 (10.4)	1.03 (0.46-2.31), p= 1.000	
Hemodiálisis	39 (52.0)	167 (49.7)	1.10 (0.66-1.81), p= 0.816	
Diálisis	28 (37.3)	134 (39.9)	0.90 (0.54-1.51),	

peritoneal			p= 0.781	
%PRA clase I >20 %	14 (19.2)	25 (7.5)	2.93 (1.44-5.97), p=0.004	2.67 (1.12-6.36) p=0.027
%PRA clase II >20 %	10 (13.7)	24 (7.2)	2.05 (0.93-4.50), p=0.112	
%PRA clase I y/ó II >20 %	19/73 (26.0)	41/334 (12.3)	2.51 (1.36-4.66), p= 0.005	
1 HLA	18 (24.0)	108 (32.1)	0.67 (0.37-1.19), p= 0.213	
ADE pre-TR	13/72 (18.1)	47/323 (14.6)	1.29 (0.66-2.54), p=0.570	
Donante Fallecido	41 (54.7)	153 (45.5)	0.69 (0.42-1.15), p= 0.192	2.30 (0.98-5.36), p=0.055
Donante masculino	36/63 (57.1)	147/276 (53.3)	0.85 (0.49-1.48), p= 0.676	
Criterios extendidos	4/61 (6.6)	19/274 (6.9)	0.94 (0.31-2.87), p=1.000	
Función retardada del injerto	6 (8.0)	20 (6.0)	1.37 (0.53-3.55), p= 0.598	
Timoglobulina	45 (60.0)	181 (53.9)	1.29 (0.77-2.14), p=0.403	0.40 (1.17-0.93), p=0.034
EA por Inducción	21 (28.0)	48 (14.3)	2.33 (1.29-4.21), p= 0.007	1.87 (0.92-3.82), p=0.084
Inmunosupresión mantenimiento				
TMP	71 (94.7)	312 (92.9)	1.37 (0.46-4.06), p=0.757	
TAP	1 (1.3)	12 (3.6)	0.37 (0.05-2.85), p =0.478	
Otros	3 (4.0)	12 (3.6)	1.13 (0.31-4.10), p=0.743	
CMV IgG (-)	12 (16.0)	49 (14.6)	1.12 (0.56-2.22), p= 0.895	
Infección por CMV	6 (8.0)	23 (6.8)	1.18 (0.46 -3.02), p=0.917	
Enfermedad por CMV	0 (0.0)	5 (1.5)	XX, p=0.590	
Evento infeccioso	51 (68.0)	171 (50.9)	2.05 (1.21-3.48), p= 0.010	1.75 (0.95-3.20), p=0.072
ADEdn postrasplante	32/51 (62.7)	62/158 (39.2)	2.61 (1.36-5.00), p= 0.006	3.14 (1.52-6.48), p=0.002
Evento de hospitalización	43 (57.3)	112 (33.3)	2.69 (1.61-4.48), p= <0.001	1.99 (1.11-3.55), p=0.021

ERPA: Enfermedad renal poliquística del adulto, %PRA: Panel reactivo de anticuerpos, ADE: Anticuerpos donador específico, TR: Trasplante renal, CMV: citomegalovirus. TMP: tacrolimus, mofetil micofenolato, prednisona, TAP: tacrolimus, azatioprina, prednisona, CMP: ciclosporina, mofetil micofenolato, prednisona, CAP: ciclosporina, azatioprina, prednisona. Otros: esquemas que incluían everolimus o sirolimus.

Adicionalmente se realizó un análisis de regresión de Cox para evaluar los factores de riesgo asociados independientemente a un menor tiempo libre de rechazo. En la figura 11, se muestra la influencia de la terapia de inducción ajustado para meses en diálisis, %PRA clase I >20%, donante fallecido, efecto adverso por inducción, evento infeccioso, ADE de novo postrasplante y evento de hospitalización.

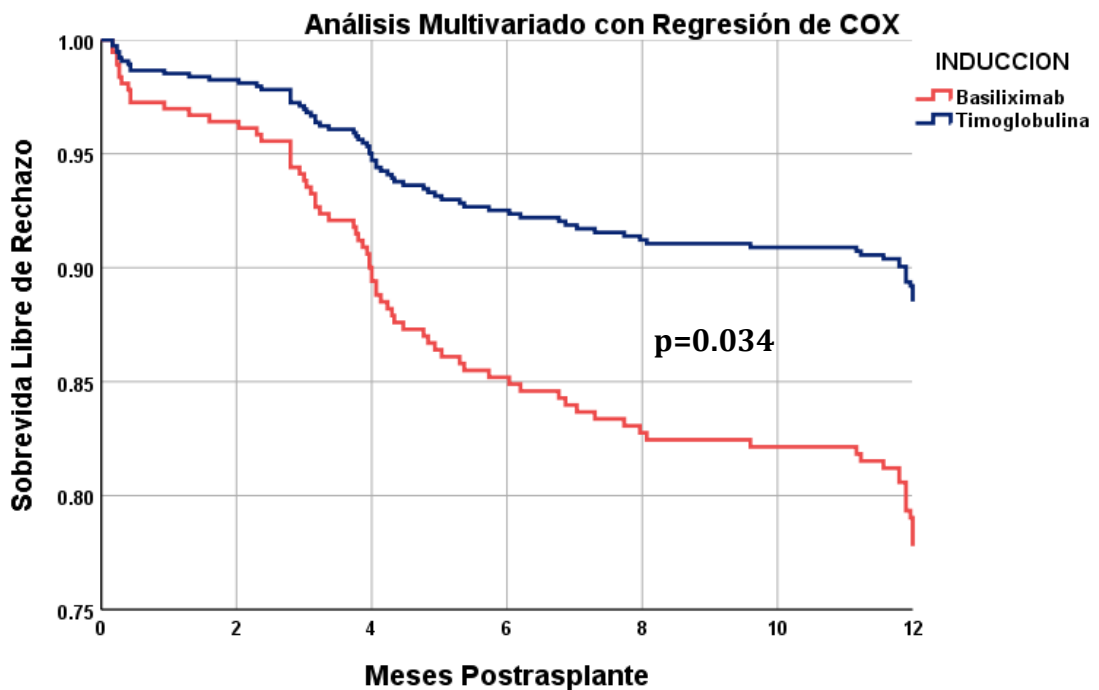


Figura 11. Sobrevida libre de rechazo acorde a la terapia de inducción mediante análisis multivariado con Regresión de Cox y ajustado (Ver texto).

9) DISCUSIÓN

En este estudio se presentó la evolución en la utilización de las terapias de inducción en receptores de trasplante renal del INCMNSZ en la última década. Se demostró un claro incremento del uso de Timoglobulina a partir de su introducción en México. Al analizar las características de los receptores de trasplante renal incluidos en el estudio, se hace evidente que la Timoglobulina se utilizó en población de alto riesgo inmunológico y el Basiliximab en receptores de bajo riesgo inmunológico, como se sugiere en las guías internacionales y en nuestro protocolo institucional^{16,19,26}.

Por otro lado, nuestra población de pacientes trasplantados tiene un promedio de edad 15 años menor de lo que se reportó en los estudios de Brennan³² y Pilch³⁴, lo que implicaría una población con menor comorbilidad pero con mayor riesgo inmunológico²³. El 66% de los trasplantes fueron de donante vivo por consiguiente la terapia de inducción principal fue con Basiliximab⁴⁵.

Así mismo y en relación a la población joven que se trasplanta en el INCMNSZ, se observó que la principal etiología fue la causa desconocida, seguido de diabetes mellitus y nefropatía lúpica. Este resultado probablemente se explica porque somos un centro nacional de referencia en enfermedades reumatológicas. Incluso recientemente se publicó un estudio de casos y controles de una cohorte retrospectiva de pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG) que recibieron un trasplante renal realizado en el INCMNSZ de 1979 a 2015, se reportó que la supervivencia del paciente y del injerto no fue diferente al comparar con controles trasplantados pareados por edad, sexo, haplotipos, inmunosupresión y época en la que se realizó el trasplante. En nuestro estudio la principal terapia de inducción utilizada en aquellos pacientes con LEG que recibieron un trasplante renal fue Timoglobulina, que se explica en parte que tienen un %PRA más elevado y una buena proporción de estos pacientes recibieron un trasplante de donante fallecido.

En cuanto a otras características relevantes, la prevalencia de pacientes que recibieron un re-trasplante fue similar a la reportada en el estudio de Brennan en donde fue de 10.4% y mayor a la reportada por Pilch (5%), tomando en cuenta que estos estudios incluyeron población de alto riesgo inmunológico. Por otro lado, el porcentaje de pacientes que presentaban ADEs pre-trasplante fue de 15.2%, lo que dictó que en el 96.6% de ellos, se administrara Timoglobulina, lo que resalta el estado de alto riesgo

inmunológico de nuestros pacientes. Por otro lado, el uso de órganos con criterios extendidos fue baja (6.9%) en relación a lo publicado internacionalmente^{32,34,37,40}.

La incidencia de eventos de rechazo agudo que encontramos en nuestro estudio fue similar a los estudios que se han realizado con población de alto riesgo inmunológico. En nuestro centro fue de 18.2% y en lo publicado internacionalmente es del 15-25%^{32,34,37,40}. En relación a lo publicado en México, en el estudio de Marino y colaboradores¹⁹ la incidencia de rechazo con terapia de inducción principalmente con anticuerpos monoclonales anti-IL2r (daclizumab o Basiliximab) fue de 11%. Cabe mencionar que para el 2011 que se hizo este estudio mas de 80% de los trasplantes renales que se realizaban en el Instituto eran de donador vivo y la utilización de Timoglobulina era de solo 3.6%, es decir, población de bajo riesgo inmunológico. Por otro lado, en el estudio publicado por Martínez-Mier y colaboradores en 2016⁴⁴, con trasplantes renales de donante fallecido y utilización de Timoglobulina en un 33.6% de sus pacientes, se reportó una incidencia de rechazo agudo de 17.6%, similar a lo observado en nuestro centro.

Así mismo en nuestra población el 15.2% de los pacientes desarrollaron ADE de novo, siendo más frecuente en el grupo de Timoglobulina. Hay que recordar que todos ellos eran pacientes de alto riesgo inmunológico y por ello con mayores probabilidades de desarrollar ADE de novo en la etapa postrasplante. Por otro lado, este desenlace no había sido reportado en los estudios aleatorizados de comparación con terapias de inducción^{32,34}. Esto cobra relevancia ya que es bien sabido que el desarrollo de ADE de novo se encuentra fuertemente relacionado a una menor sobrevida del injerto incluso desde los primeros 12 meses post-trasplante⁴⁶. El efecto de la utilización de Timoglobulina sobre el riesgo de desarrollo de ADE de novo se ha evaluado en algunos estudios no aleatorizados. En un estudio de 114 trasplantados renales con ADE positivos pre-trasplante pero prueba cruzada negativa, se encontró que al comparar Timoglobulina con Basiliximab, la Timoglobulina se asoció con un menor riesgo de desarrollo de ADE de novo (HR 0.16; IC 95% 0.04-0.50; p=0.003)⁴⁹. Cabe mencionar que el mayor desarrollo de ADE de novo con Timoglobulina en nuestro estudio era de esperarse, ya que de forma protocolizada en relación a la categorización del riesgo inmunológico del paciente, los pacientes con alto riesgo inmunológico reciben Timoglobulina y los de bajo riesgo inmunológico reciben Basiliximab. Así mismo hubo diferencia significativa entre ambos grupos en lo que respecta a que Timoglobulina

presentó mayor número de re-trasplantes, mayor %PRA clase I y II y trasplantes renales de donante fallecido y por consiguiente mayor porcentaje de donadores con criterios extendidos y eventos de función retardada del injerto. Estas observaciones y diferencias hacen inviable la comparación entre ambos grupos. Sin embargo, interesantemente, la incidencia de rechazo agudo no fue diferente (Timoglobulina 19.9% vs. Basiliximab 16.2%, $p=0.403$), es decir no fue mayor en el grupo inducido con Timoglobulina. Tampoco hubo diferencia en los desenlaces de sobrevida del paciente e injerto y en mortalidad. En relación a lo publicado por Marino y colaboradores¹⁹, a lo largo del tiempo los porcentajes de sobrevida del paciente y del injerto han ido mejorando, por ejemplo, de los trasplantes realizados en el INCMNSZ en el último periodo de tiempo analizado (1967 a 2011) la sobrevida del paciente a uno, tres, cinco y diez años fue de 94.9, 89.6, 86.8, 76.9% respectivamente. En nuestro estudio independiente al tipo de terapia de inducción utilizada se encontró sobrevida del paciente por arriba de 95% en todos los periodos de tiempo analizado. Otro desenlace importante y evaluado en nuestro estudio fue la función renal al año en la cual en ambos grupos se mantuvo con una media de 70 ml/min/1.73m². En los estudios donde valoran ambas terapias de inducción y su impacto en la función renal poco se menciona sobre la tasa de filtración glomerular y habitualmente reportan niveles de creatinina sérica. En algunos estudios se menciona que existen al año mejores niveles de creatinina sérica con Basiliximab que con Timoglobulina, sin impactar en la sobrevida del injerto^{47,48}.

En cuanto a los desenlaces de seguridad, al año hubo más hospitalizaciones por causa infecciosa en el grupo de Timoglobulina. De igual manera, la tasa de eventos infecciosos (incluyendo los no hospitalizados) en el grupo de Timoglobulina fue mayor que en Basiliximab, sin alcanzar diferencia estadística entre los tipos de terapia de inducción y similar a lo reportado por Brennan³². Por otro lado, los eventos de infección por CMV fueron mas comunes en el grupo de inducción con Timoglobulina sin embargo sin diferencia en los casos de enfermedad por CMV. En la mayoría de los estudios se reporta el mismo fenómeno, donde existen más casos en el grupo de Timoglobulina que Basiliximab⁴⁸, a excepción del estudio de Brennan. La incidencia de neoplasia fue baja y solo se encontraron dos casos de lesiones pre-malignas, una en cada grupo, probablemente el tiempo de evaluación a un año no sea suficiente para evaluar este desenlace.

Por otro lado encontramos que el tener un %PRA clase I >20%, desarrollar ADE

de novo postrasplante y tener por lo menos un evento de hospitalización en el primer año postrasplante se asocian independientemente al desarrollo de rechazo agudo. Los primeros dos clásicamente descritos como factores de riesgo asociados a rechazo agudo⁵⁰. Los eventos de hospitalización probablemente se asocian independientemente al desarrollo de episodios de rechazo agudo, ya que en la mayoría de las veces se deben a procesos infecciosos y la inmunosupresión de mantenimiento se suspende temporalmente y no es óptima. Por otro lado encontramos independientemente y ajustado a meses en diálisis, %PRA clase I >20%, donante fallecido, efecto adverso por inducción, evento infeccioso, ADE de novo postrasplante y evento de hospitalización que la Timoglobulina se asocio a un mayor sobrevida libre de rechazo a un año comparado con Basiliximab, hallazgo similar al efecto observado por Brennan en su estudio de seguimiento a 5 años³³.

10) CONCLUSIONES

El presente estudio no permite una comparación equitativa respecto a la eficacia entre ambas terapias de inducción en nuestra cohorte debido a que los sujetos con alto riesgo inmunológico son los que recibieron Timoglobulina y los de bajo riesgo recibieron Basiliximab, sin embargo, a pesar de estas diferencias, la tasa de rechazo, la sobrevida del injerto y del paciente son semejantes en ambos grupos y la sobrevida libre de rechazo es aún mayor con Timoglobulina, lo que habla de la eficacia de la Timoglobulina como terapia de inducción en receptores de alto riesgo inmunológico.

Por otro lado, en cuanto a seguridad de ambas terapias, si es pertinente la comparación y de hecho es de los puntos más relevantes del estudio. En este sentido se encontró una frecuencia más alta de eventos de infección por CMV y hospitalizaciones por causa infecciosa en quienes recibieron timoglobulina.

Una evaluación continua de los programas de trasplantes es de suma importancia para describir los cambios en la evolución de las terapias de inmunosupresión y su impacto en los desenlaces de eficacia y seguridad. En el presente estudio se demostró que tasa de rechazo, a pesar de tener una población de alto riesgo inmunológico es similar a lo reportado en la literatura internacional y que se cuenta con excelente sobrevida del paciente y el injerto por arriba del 95% en 5 años.

11) BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. *Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. Lancet. 2015 Jan 10;385(9963):117-71.
2. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. <https://ourworldindata.org/cancer>
4. <http://www.who.int/gho/hiv/en/>
5. https://www.asnonline.org/about/press/releases/ASN_PR_20180627_Final6.26.18Press_E.pdf
6. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. *Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. Lancet. 2016 Oct 8;388(10053):1459-1544.
7. Jha, V, Garcia-Garcia, G, Iseki, K et al. *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives*. Lancet. 2013; 382: 260–272
8. Institute for Health Metrics and Evaluation. University of Washington, Seattle, USA. <http://www.healthdata.org/mexico> (revisión en junio de 2018).
9. Alegre-Díaz, J. et al. *Diabetes and cause-specific mortality in Mexico City*. New Engl. J. Med. 375, 1961–1971 (2016).
10. Correa-Rotter R. *Renal replacement therapy in the developing world: are we on the right track, or should there be a new paradigm?* J Am Soc Nephrol. 2007 Jun;18(6):1635-6.
11. Lozano R et al. *Burden of disease, injuries, risk factors and challenges for the health system in Mexico*. Salud Publica Mex. 2013 Dec;55(6):580-94.
12. Méndez-Durán et al; *Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México*. Dial Traspl. 2010;31(1):7-11.
13. Paniagua R et al. *Chronic kidney disease and dialysis in Mexico*. Perit Dial Int. 2007 Jul-Aug;27(4):405-9.
14. Rafael Valdez-Ortiz et al. *Mortality in Patients with Chronic Renal Disease without Health Insurance in Mexico: Opportunities for a National Renal Health Policy*. Kidney International Reports. Accepted Manuscript.
15. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. *Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant*. N Engl J Med 1999; 341:1725.
16. www.usrds.org/2017/view/v2_06.aspx
17. Juan A. Tamayo y Orozco H. Santiago Lastiri Quirós. *La enfermedad renal crónica en México. Hacia una política nacional para enfrentarla*. Academia Nacional de Medicina de México 2016.
18. www.gob.mx/cenatra/documentos/boletin-estadistico-informativo
19. Marino-Vazquez LIA, Sánchez-Ugarte R, Morales-Buenrostro Luis E. *Trasplante renal: primeros mil trasplantes en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en la Ciudad de México*. Rev Invest Clin 2011; 63 (Supl. 1): 6-13.
20. <http://www.innsz.mx/imagenes/ProtocoloTR-INNSZ-2015-ver-10.pdf>
21. Lamb K, Lodhi S, Meier-Kriesche H-U et al. *Long-term renal allograft survival in the United States: A critical reappraisal*. Am J Transplant 2011; 11: 450–462.
22. Josephson MA. *Rabbit antithymocyte globulin or Basiliximab for induction therapy?* N Engl J Med. 2006 Nov 9;355(19):2033-5.

23. Karen L. Hardinger, Daniel C. Brennan and Christina L. Klein. *Selection of induction therapy in kidney transplantation*. *Transpl Int*. 2013 Jul;26(7):662-72.
24. Hricik DE. *Transplant immunology and immunosuppression: core curriculum*. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jun;65(6):956-66.
25. Morales-Buenrostro LE, Noyola-Villalobos HF, Alberú-Gómez J, Juárez-de la Cruz F, Gracida-Juárez C, Martínez-Mier G. *Terapia de inducción en trasplante renal: resultados del Formulario de Evaluación y Registro de Trasplantes (FERT) de México*. *Rev Mex Traspl* 2014; 3.
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. *KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients*. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 3:S1.
27. Alberú J y cols. *Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales*. *Rev Invest Clin*. 2005; 57 (2): 213- 224.
28. Halloran PF. *Immunosuppressive drugs for kidney transplantation*. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351(26):2715-29.
29. Kirk AD. *Induction immunosuppression*. *Transplantation* 2006; 82:593.
30. Lebranchu Y, Bridoux F, Buchler M, et al. *Immunoprophylaxis with Basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy*. *Am J Transplant* 2002; 2: 48.
31. Mourad G, Rostaing L, Legendre C, Garrigue V, Thervet E, Durand D. *Sequential protocols using Basiliximab versus antithymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids*. *Transplantation* 2004; 78: 584.
32. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. *Rabbit antithymocyte globulin versus Basiliximab in renal transplantation*. *N Engl J Med* 2006; 355: 1967.
33. Brennan DC, Schnitzler MA. *Long-term results of rabbit antithymocyte globulin and Basiliximab induction*. *N Engl J Med* 2008; 359:1736.
34. Pilch NA. *Prospective randomized controlled trial of rabbit antithymocyte globulin compared with IL-2 receptor antagonist induction therapy in kidney transplantation*. *Ann Surg*. 2014 May;259(5):888-93.
35. Lisa M. Willoughby. *Early Outcomes of Thymoglobulin and Basiliximab Induction in Kidney Transplantation: Application of Statistical Approaches to Reduce Bias in Observational Comparisons*. *Transplantation*. 87(10):1520-1529, 2009.
36. Tanriover B. *Induction Therapies in Live Donor Kidney Transplantation on Tacrolimus and Mycophenolate With or Without Steroid Maintenance*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jun 5;10(6):1041-9.
37. Tanriover B. *Acute Rejection Rates and Graft Outcomes According to Induction Regimen among Recipients of Kidneys from Deceased Donors Treated with Tacrolimus and Mycophenolate*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Sep 7;11(9):1650-61.
38. Thomusch O, Wiesener M, Opgenoorth M, et al. *Rabbit-ATG or Basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial*. *Lancet* 2016.
39. Brokhof MM, Sollinger HW, Hager DR, et al. *Antithymocyte globulin is associated with a lower incidence of de novo donor-specific antibodies in moderately sensitized renal transplant recipients*. *Transplantation* 2014; 97:612.
40. Hardinger KL, Brennan DC, Schnitzler MA. *Rabbit antithymocyte globulin is more beneficial in standard kidney than in extended donor recipients*. *Transplantation* 2009; 87:1372.
41. Hardinger KL, Schnitzler MA, Koch MJ, et al. *Thymoglobulin induction is safe and effective in live-donor renal transplantation: a single center experience*.

- Transplantation 2006; 81:1285.
42. Al Najjar A, Etienne I, Le Pogamp P, et al. *Long-term results of monoclonal anti-IL2-receptor antibody versus polyclonal antilymphocyte antibodies as induction therapy in renal transplantation.* Transplant Proc 2006; 38:2298.
 43. Morales-Buenrostro LE, et al. *Basiliximab vs. limited-dose Daclizumab.* Rev Invest Clin 2008; 60 (2): 82-86
 44. Martinez-Mier G, Soto-Miranda E, Avila-Pardo SF, Budar- Fernandez LF, Mateu-Rivera LJ, Mendez-Lopez MT et al. *Induction immunosuppressive therapy use in deceased donor kidney transplantation: 11-year experience in Veracruz, Mexico.* Transplant Proc. 2016; 48 (2): 600-604.
 45. Ramirez-Sandoval JC. *Long-term survival of kidney grafts in lupus nephritis: a Mexican cohort.* Lupus. 2018 Jul;27(8):1303-1311.
 46. Wiebe C. *Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant.* Am J Transplant. 2012 May;12(5):1157-67.
 47. Knight RJ. *The selective use of Basiliximab versus thymoglobulin in combination with sirolimus for cadaveric renal transplant recipients at low risk versus high risk for delayed graft function.* Transplantation. 2004 Sep 27;78(6):904-10.
 48. Webster AC. *Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients.* Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD003897.
 49. Brokhof MM, Sollinger HW, Hager DR, et al. *Antithymocyte globulin is associated with a lower incidence of de novo donor-specific antibodies in moderately sensitized renal transplant recipients.* Transplantation. 2014; 97:612–617.
 50. TB Dunn. *Revisiting Traditional Risk Factors for Rejection and Graft Loss after Kidney Transplantation.* Am J Transplant. 2011 Oct; 11(10): 2132–2143.