



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"
Centro Médico Nacional "La Raza"

**"USO DE TIMOGLOBULINA COMO TERAPIA DE
INMUNOSUPRESION DE INDUCCION VS USO DE
BASILIXIMAB EN PACIENTES SOMETIDOS A
TRASPLANTE CARDIACO"**

TÉSIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ESPECIALISTA EN CIRUGIA CARDIOTORACICA

PRESENTA:

DR. OSWALDO PEREZ RIOS
MÉDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE CIRUGIA
CARDIOTORACICA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ
GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

ASESOR DE TRABAJO DE TESIS:

DR. HUGO ZETINA TUN
M. EN, TERAPIA INTENSIVA ADSCRITO AL SERVICIO DE
CIRUGIA CARDIOTORACICA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ
GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

CIUDAD DE MEXICO, 2019





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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES

DIRECTORA DE LA DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

DR. GUILLERMO CAREAGA REYNA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA CARDIOTORACICA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

DR. HUGO ZETINA TUN

MEDICO ESPECIALISTA EN TERAPIA INTENSIVA ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGIA
CARDIOTORACICA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

DR. OSWALDO PEREZ RIOS

MÉDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE CIRUGIA CARDIOTORACICA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

R-2019-3502-089



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **35028**,
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101**

FECHA **Viernes, 29 de marzo de 2019**

Dr. Hugo Jesús Zetina Tun

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título **USO DE TIMOGLOBULINA COMO TERAPIA DE INMUNOSUPRESIÓN DE INDUCCIÓN VS USO DE BASILIXIMAB EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE CARDIACO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional Sin número de registro
--

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

M.C. BEATRIZ FLORES MEZA
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 35028

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3502**.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 002 001**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101**

FECHA **Lunes, 20 de mayo de 2019**

Dr. Hugo Jesús Zetina Tun

PRESENTE

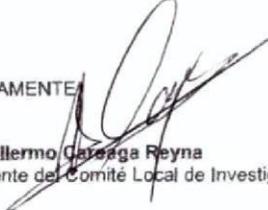
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **USO DE TIMOGLOBULINA COMO TERAPIA DE INMUNOSUPRESIÓN DE INDUCCIÓN VS USO DE BASILIXIMAB EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE CARDIACO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3502-089

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Casiega Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

[Imprimir](#)

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DR. HUGO ZETINA TUN

Cédula: 4700258

Médico especialista en Terapia Intensiva

Médico adscrito al servicio de Cirugía cardiotorácica en la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza" del IMSS

Teléfono: 55-54-02-65-99 e-mail: hzetina@gmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS

DR. GUILLERMO CAREAGA REYNA

Cédula: 7393687

Director General de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza" del IMSS

Tel. 55-24-59-00 Extensión 23424 e-mail: gcareaga3@oal.com

DR. CARLOS ALBERTO LEZAMA URTECHO

Cédula: 8175306

Jefe de División en Cirugía Cardiotorácica

UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza" del IMSS

Tel. 55-24-59-00 Extensión 23424 e-mail: carlezur@gmail.com

DRA. ISIS IXTACCIHUATL GÓMEZ LEANDRO

Cédula: 8070826

Médico especialista en Anestesiología Cardiovascular, adscrita al servicio de Anestesia de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza" del IMSS.

Tel. 55-24-59-00 Extensión 23487 e-mail: isis_gomez@hotmail.com

DR. OSWALDO PÉREZ RÍOS

Médico residente de Cirugía Cardiotorácica

UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza" del IMSS

Teléfono: 55-25-66-42-79 e-mail: oswaldoperezrios@gmail.com

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme llegar hasta acá

A mi Abuelito Oswaldo que me ha guiado y protegido toda la vida

A mis Papás por su amor y apoyo incondicional

A mis Hermanos por su amor y apoyo incondicional

A Georgina por su amor, apoyo y por creer en Mí

A mis pacientes por permitirme aprender y ayudarlos

A mis Maestros y Amigos del Hospital General de la Raza

Al IMSS por recibirme y abrigarme estos años

**“En tanto que mece la cuna del niño
y arrulla su llanto con tierna canción,
contempla extasiada la frente de armiño
de aquel pedacito de su corazón.**

**¡Qué locos proyectos cruzan por su mente!
¡Cómo fantasea su amor maternal!
Su hijo será héroe gallardo y valiente
¡Acaso un artista de fama mundial!**

Rosario Sansores

¡Gracias Mamá!

ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Abstract	2
3. Introducción	3
4. Marco Teórico.....	4
5. Justificación	21
6. Planteamiento del problema	22
7. Hipótesis.....	23
8. Objetivos	24
9. Material y Métodos	25
10. Análisis Estadístico.....	28
11. Facultad y Aspectos Éticos.....	29
12. Recursos	30
13. Resultados	31
14. Bibliografía	35
15. Anexos.....	38

1. RESUMEN

Introducción: En el Trasplante Cardíaco no existe un consenso actual sobre el uso de un agente de inducción en la inmunosupresión, se han descrito varios medicamentos con distintos mecanismos de acción, entre ellos la Globulina Antitimocito de conejo (Timoglobulina), el cual es un agente que ha cobrado especial relevancia como inductor de la inmunosupresión en diferentes protocolos de trasplantes de órganos sólidos. Esta relevancia radica en el retraso el inicio de los Inhibidores de la Calcineurina favoreciendo la mejoría de la función renal o evitando que esta se deteriore en el post operatorio inmediato; además evitar episodios y severidad de rechazo del injerto durante el primer año post trasplante en pacientes inmunológicamente sensibilizados.

Objetivos: Evaluar el uso de Timoglobulina como agente de inducción de la inmunosupresión en comparación con Basiliximab en el Trasplante Cardíaco

Material y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de Enero 2014 a Enero 2018 de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco, los cuales se dividirán en dos grupos, el grupo estudio al cual se le aplicó una inducción de la inmunosupresión con Timoglobulina a una dosis 0.5mg/kg/día por 5 días y se retrasó del inicio de los Inhibidores de la Calcineurina; el grupo control en el que se realizó una inducción con Basiliximab sin retraso del inicio de los Inhibidores de la Calcineurina. Se compararon las reacciones adversas a la inducción, infecciones, lesión renal, rechazo al injerto, malignidad y mortalidad.

Resultados y Conclusiones: se evaluaron 17 pacientes con uso de Timoglobulina y 43 pacientes con uso de Basiliximab. Se observó un incremento en el tiempo de estancia en terapia intensiva y estancia hospitalaria en los pacientes que utilizaron Timoglobulina esto sin significancia estadística. Se observó también un incremento en el número de infecciones primarias y secundarias y en la severidad de las mismas en el grupo de Timoglobulina, el cual no tuvo significancia estadística. No hubo diferencia entre ambos grupos en el porcentaje de reacciones adversas a la inducción, falla renal, rechazo al injerto, malignidad y mortalidad.

La Timoglobulina puede ser utilizada con seguridad como agente inmunosupresor de inducción en trasplante cardíaco. Se sugiere el uso de Timoglobulina en pacientes que han sido sensibilizados como: quienes han recibido transfusiones previas, trasplantes cardíacos u otro órgano, sometidos a dispositivos de soporte o asistencias ventriculares, femeninas con embarazo previo y quienes serán sometidos a trasplante múltiple.

Palabras clave: *Timoglobulina, Basiliximab, Trasplante Cardíaco*

2. ABSTRACT

Introduction: Heart Transplantation no current consensus on the use of an induction agent in immunosuppression, they described several drugs with different mechanisms of action, including antithymocyte globulin rabbit (Thymoglobulin) which is an agent that has become particularly relevance as inducing immunosuppression in different protocols solid organ transplants. This relevance lies in delaying the onset of calcineurin inhibitors promoting improvement of renal function or avoiding this deterioration in the immediate postoperative period and to avoid episodes and severity of graft rejection in the first year post transplant in patients immunologically sensitized.

Goals: Evaluate the use of Thymoglobuline as agent inducing immunosuppression compared Basiliximab in Heart Transplantation

Material and methods: A retrospective study was performed in January 2014 to January 2018 patients undergoing cardiac transplantation, which are divided into two groups, the study group to which was applied a inducing immunosuppression Thymoglobuline a 0.5mg / kg dose / day for 5 days and delayed the onset of calcineurin inhibitors; control group in which induction with basiliximab without delaying the onset of calcineurin inhibitors was performed. adverse reactions to induction, infections, renal injury, graft rejection, malignancy and mortality were compared.

Results and conclusions: 17 patients using Thymoglobuline and 43 patients were evaluated using Basiliximab. an increase in the length of stay in intensive care and hospital stay in patients using Thymoglobuline this without statistical significance was observed. an increase in the number of primary and secondary infections and the severity thereof in Thymoglobuline group, which had no statistical significance was also observed. There was no difference between groups in the percentage of adverse reactions induction, renal failure, graft rejection, malignancy and mortality.

Thymoglobulin can be used safely as an inducing agent of immunosuppression in heart transplantation: who they have received previous transfusions, organ or other cardiac retransplantation, under support devices or VADs, women with previous pregnancy and who will undergo multiple transplants: Thymoglobuline use in patients who have been sensitized as suggested.

Keywords: *Thymoglobuline, basiliximab, Heart Transplantation*

3. INTRODUCCIÓN

Los pacientes en lista de espera de Trasplante de Corazón son en su mayoría pacientes crónicamente enfermos. La mayor parte de ellos presentan algún grado de disfunción renal, esto hizo necesario clasificarlos de acuerdo a esta disfunción en diversos grados del Síndrome Cardiorrenal.

Dentro de estos pacientes un grupo importante, han sido sometidos Cirugía Cardíaca previa requiriendo transfusión de hemoderivados y en algunos casos Trasplante Cardíaco o Trasplante Renal.

Hoy en día la inmunosupresión en los pacientes con Trasplante Cardíaco se basa en tres grandes grupos de medicamentos: Inhibidores de la Calcineurina, Agentes Antiproliferativos y Esteroides. El uso de los Inhibidores de la Calcineurina en el Post Operatorio inmediato, se relaciona directamente, en los pacientes con Trasplante Renal con un retraso en el funcionamiento del Injerto y en el Trasplante Cardíaco con falla renal aguda o retraso en la mejoría de la función renal posterior al trasplante.

Para evitar los efectos deletéreos del inicio temprano de los Inhibidores de la Calcineurina, los episodios de rechazo al injerto y severidad de los mismos en pacientes sensibilizados previamente, se ha establecido en varios protocolos de trasplante renal a nivel mundial el uso de la Globulina Antitimocito de Conejo (Timoglobulina) como un agente inductor de la inmunosupresión. En el Trasplante Cardíaco la inducción con Timoglobulina no sea ha establecido como un consenso aún.

En el presente estudio se realiza una revisión retrospectiva del uso de la Timoglobulina como agente inductor de la inmunosupresión en comparación con el Basiliximab en pacientes sometidos a Trasplante Cardíaco.

4. MARCO TEÓRICO

En Estados Unidos aproximadamente un quinto de los pacientes que son receptores de trasplante de corazón reciben inducción con Timoglobulina^(1,2); en Europa un 30%⁽²⁾ y aproximadamente la mitad de la población pediátrica.⁽³⁾

En tiempos recientes los pacientes receptores de corazón se encuentran en una condición de mayor inestabilidad con el uso de soportes de circulación mecánica; el rechazo a los injertos es más frecuente y no existe opción viable si el injerto falla.⁽⁴⁾ Las guías demuestran que la terapia de inducción en los receptores de trasplante cardíaco no mejoran el pronóstico. Sin embargo la administración de Timoglobulina puede ser beneficiosa en los pacientes de alto riesgo para el rechazo agudo, en general para retrasar el uso de los inhibidores de la calcineurina en especial en paciente en riesgo de falla renal.⁽⁴⁾

Avances recientes tienen un potencial impacto en la decisión de usar o no una terapia de inducción con Timoglobulina.⁽⁵⁾

Primero, la dosis de inducción ha disminuido en la última década con lo que se reducen las complicaciones.⁽⁵⁾ Segundo, los pacientes de alto riesgo se han incrementado y por lo mismo son pacientes con falla renal o con soportes de circulación mecánica. Tercero, con el objeto de disminuir el uso de los inhibidores de la calcineurina y esteroides en las etapas tempranas del trasplante cardíaco el uso de la Timoglobulina como terapia de inducción se ha incrementado. Por último, la importancia de los anticuerpos específicos del donador (AED) basados en las largas listas de trasplante renal, están influenciando la terapia de inmunosupresión inicial en trasplante de corazón.^(7,8)

En ausencia de estudios basados en evidencia del uso de inducción con Timoglobulina expertos de Alemania, Austria y Suiza han convenido en

administrar Timoglobulina en pacientes seleccionados como terapia inmunosupresión temprana. ^(7,8)

Eficacia de la Timoglobulina en la inducción del trasplante de corazón

Los pacientes con alto riesgo de rechazo agudo evidenciaron un descenso en la muerte relacionada al rechazo si se administraba inducción para el descenso linfocitario.⁽⁹⁾

Dos estudios aleatorizados han observado la reducción en el rechazo con el uso de Antagonistas de los Receptores de Interleucina 2 (AR-IL2) sin evidencia de mejora en la sobrevida. ^(10,11,12)

Estudios retrospectivos (con menos de 50 pacientes) han observado menor incidencia y severidad con el uso de la Timoglobulina comparado con AR-IL2, en poblaciones de riesgo estándar.^(15,17)

En pacientes con trasplante renal un curso de 5 días de Timoglobulina (dosis acumulada 7.5mg/kg) registraron un descenso en la severidad y frecuencia del rechazo al trasplante en pacientes tratados con Timoglobulina comparados con AR-IL2.

El reto de la disfunción renal

Más de la mitad de los pacientes receptores de trasplante de corazón cursan con falla renal aguda 3A pos operatoria. ^(19,20)

Después de 10 años la falla renal estadio 3A es casi generalizada en estos pacientes,⁽¹⁹⁾ además aproximadamente el 10% de los pacientes progresaran a falla renal crónica.

Otro de los factores de riesgo es la edad avanzada de los pacientes ^(21,25) y la posibilidad de diabetes o hiperglicemia.^(20,21)

Cuando se planea el régimen de inmunosupresión en los pacientes con trasplante de corazón es determinante tomar en cuenta los pacientes en los que se ha modificado la hemodinamia por la falla renal y quienes resolverán esta falla renal posterior al trasplante de corazón. ⁽²⁰⁾

Para eso se divide a los pacientes en dos grupos: con Síndrome Cardiorrenal 1-2 que se espera mejoren la función renal posterior al trasplante y en quienes los inhibidores de la calcineurina no es una prioridad; en los pacientes con Síndrome Cardiorrenal 3-4 con deterioro renal de larga evolución las medidas protectoras renales son prioridad.^(26,27,28,29,30,31)

Timoglobulina con retraso de los inhibidores de la calcineurina

La Timoglobulina puede proveer inmunosupresión hasta iniciar la inmunosupresión con los inhibidores de la Calcineurina. Cantarovich y Colegas retrasaron el uso de los inhibidores de la Calcineurina hasta obtener valores de creatinina menores de 150 $\mu\text{mol/ml}$, con eficacia similar en la inmunosupresión como si se hubiese iniciado los inhibidores de la Calcineurina desde el principio.⁽³³⁾

Delgado en un grupo de casos y controles evidenció leve mejoría en la función renal en el grupo que utilizó Timoglobulina y Ciclosporina comparado con el grupo que utilizó Basiliximab y Ciclosporina. El rechazo celular fue menos frecuente en el grupo de la Timoglobulina.⁽³⁰⁾

No existe un tiempo óptimo para iniciar los inhibidores de la Calcineurina, sin embargo es usual iniciarlos a los 4.7 días cuando la tasa de filtración glomerular y los volúmenes urinarios están aumentando. ⁽³⁰⁾

Timoglobulina con exposición reducida de los inhibidores de la Calcineurina

La sustitución de los inhibidores de la Calcineurina por Combinaciones de Micofenolato de Mofetilo y Esteroides, han demostrado el mismo régimen de inmunosupresión. Sin embargo en los estudios aleatorizados se ha evidenciado un aumento de la mortalidad por infecciones durante los primeros tres meses, sobre todo en los pacientes que contaban con dispositivos de asistencia ventricular. ^(35,36)

Timoglobulina evitando el uso de los inhibidores de la Calcineurina

El retraso o uso reducido de los inhibidores de la Calcineurina pueden solo en parte disminuir el efecto nefrotóxico a largo plazo de los inhibidores de la Calcineurina. ^(38,39)

Los datos actuales sugieren que no es posible evitar el uso de los inhibidores de la Calcineurina, dado que los datos de rechazo aumentan haciendo más frecuentes las biopsias de control, sin establecer un control estable de los pacientes recién trasplantados. ^(38,39)

Selección de los pacientes en base a la función renal

La falla renal pre y peri operatoria es una indicación relativa del uso de la Timoglobulina y el retraso de los inhibidores de la Calcineurina de 4-5 días. El límite se sugiere en una tasa de filtración glomerular menor de 40ml/min/1.73m², aunque en algunos centros el límite es 60 ml/min/1.73m²; algunos centros establecen una relación proteína/creatinina mayor o igual a 0.30. ⁽⁴⁰⁾

La falla renal es frecuente en pacientes con uso de Balón Intra Aórtico de Contrapulsación pre trasplante, lo que favorece la falla renal post trasplante; estos pacientes tienen especial riesgo de presentar infecciones post operatorias, por lo

que el uso de Timoglobulina tiene que adecuarse a cada caso en particular quizá con disminución del esquema de esteroides.⁽⁴¹⁾

Si se presenta la falla renal inmediatamente después del trasplante, el uso de Timoglobulina con el retraso o disminución del uso de los Inhibidores de la Calcineurina puede ser una opción apropiada, aunque no se cuenta actualmente con los datos para soportarlo.⁽⁴²⁾

Los pacientes altamente sensibilizados con falla renal preoperatoria no son candidatos para el uso de Timoglobulina Preoperatoria. Pacientes con inducción con Timoglobulina y retraso del uso de inhibidores de Calcineurina requieren biopsias continuas por lo que los pacientes foráneos no son candidatos para este tipo de tratamientos.⁽⁴³⁾

Disminución del Esteroide

En el trasplante renal la inducción con Timoglobulina con retraso del uso de esteroides por 7 días ha evidenciado índices similares de rechazo que el régimen con esteroides.

En un estudio de 32 pacientes el índice de rechazo celular es similar en ambos grupos. Esto es particularmente importante en niños, sin embargo establecer conclusiones o aplicar estos resultados es particularmente arriesgado en pacientes con trasplante de corazón.^(46,47,48)

Pacientes con Soporte Circulatorio

La muerte por infección es la mayor causa de mortalidad en pacientes con trasplante cardiaco especialmente durante el primer año.⁽²⁾

Debido al alto riesgo de infección la Timoglobulina no está recomendada en los pacientes con Soporte Circulatorio; se recomiendan esquemas tradicionales con Basiliximab. ^(36,53)

Pacientes Presensibilizados

Los pacientes trasplantados de corazón son un grupo especial de pacientes sensibilizados dado el tipo de cirugías que han tenido previamente o si han estado soportados por algún tipo de dispositivo. ^(62,64)

La recomendación en el 2009 es usar la inducción con Timoglobulina, lo cual disminuye el riesgo de rechazo, junto con un régimen de inmunosupresión con reducción de Esteroides, Micofenolato de Mofetilo y Tacrolimus. ^(62,64,65)

Riesgo de Malignidad

En la década de los 80 se relacionó a la Timoglobulina con un riesgo mas alto a padecer linfoma. ^(67,68) Desde ese entonces las dosis han disminuido, una base de datos de 3895 pacientes no evidenciaron riesgo de malignidad y uso de Timoglobulina. ⁽⁶⁹⁾ Se relaciona a la Timoglobulina con desórdenes linfoproliferativos a una dosis mayor de 7.5mg/kg sin protección antiviral. Ahora el uso de antivirales es indicado por tres meses. ⁽⁷⁰⁾ En niños la dosis acumulada permitida es de 3-4.5mg/kg para evitar la Infección por el Virus de Epstein Barr o linfoma. ^(70,71)

Dosificación de la Timoglobulina

La licencia de Timoglobulina recomienda dosis de 1.5m/kg/día en pacientes con trasplante renal. ⁽⁵⁾

Con el paso de los años la dosis ha ido disminuyendo evidenciando buenos resultados con una dosis acumulada de 6mg/kg. (65,76) Dosis menores son consideradas en pacientes de alto riesgo como donadores vivos relacionados o ancianos. (77,78)

No existe un consenso sobre una dosis en pacientes de Trasplante de Corazón. En un estudio retrospectivo se evaluó una dosis de 1.5mg/kg/día por siete días en pacientes de alto riesgo y por cinco días en pacientes de bajo riesgo. No se reportó incremento en las infecciones o malignidades en un año. (79)

No existe consenso además sobre administrar la Timoglobulina previo al pinzado aórtico. Se ha reportado en niños el discreta trombocitopenia si se administra intra y peri operatoria. (73)

El tiempo de infusión de Timoglobulina ahora es mayor, en algunos centros pueden durar hasta 24 horas. (5, 73)

Inducción de la Terapia con Timoglobulina después del Trasplante Cardíaco

La efectividad de la inducción citotóxica aún es tema de debate. A pesar de no influir en la sobrevida de los pacientes es usada en aproximadamente un 40-50% de los pacientes trasplantados. La ventaja de la terapia de inducción es evitar el uso de los inhibidores de la calcineurina que son nefrotóxicos. (1,2,3,4,5) La desventaja de usar esta potente inmunosupresión es la posibilidad de presentar infecciones de forma temprana o malignidad en el largo plazo. (1,2,3)

Se comparan el uso de 5 y 7 días de terapia de inducción con dosis de 1.5mg/kg. Los pacientes que recibieron terapia por 7 días fueron pacientes de alto riesgo (afroamericanos, menores de 60 años, multíparas, paciente con panel de reacción a los anticuerpos >10%, pruebas cruzadas de donador /receptor positivas y pacientes con trasplantes multiorgánicos) y con falla renal. (2)

La inmunosupresión se continuó con Ciclosporina o Tacrolimus, Micofenolato de Mofetilo o Aziatropina y Prednisona. Se tamizaron las primeras tres biopsias endomiocárdicas con inmunoglobulina y complemento, todos los pacientes recibieron profilaxis para citomegalovirus. Todos los episodios de rechazo se trataron con solumedrol (metilprednisolona) o con incrementos de las dosis de prednisona. ⁽²⁾

Efectos en los niveles de Creatinina, Rechazo e Infección

Los niveles de creatinina sérica mejoraron en los dos grupos; los pacientes que recibieron 7 días de inducción tuvieron un índice menor de rechazo 93% vs 80% el primer año. No hubo rechazo humoral en ningún grupo. Las infecciones por citomegalovirus e intrahospitalarias fueron similares en ambos grupos. ⁽²⁾

Efectos en la sobrevida y complicaciones a corto y mediano plazo

La mortalidad a los treinta días fue similar en ambos grupos y la sobrevida a un año fue similar, 100% en el grupo de 5 días y 92% en el grupo de 7 días. ⁽²⁾

Respecto de las infecciones no se encontró diferencia en la mortalidad. En relación a la malignidad no existió diferencia significativa en ambos grupos. ⁽²⁾

La Timoglobulina como inductor de la inmunosupresión puede ser la clave de un trasplante exitoso. ⁽²⁾

Ambos grupos demostraron depleción linfocitaria prolongada con mejora de la función renal durante la hospitalización, no se observaron rechazos de tipo humoral. Se observaron infecciones por citomegalovirus e intrahospitalarias similares en ambos grupos. La dosis final de prednisona fue menor en el grupo de los siete días. La ausencia de rechazo humoral en este estudio se puede

atribuir al uso de la Timoglobulina. Brenann y colaboradores demostraron niveles inferiores de rechazo celular en pacientes inducidos con Timoglobulina ⁽¹⁸⁾

Carlsen y Fresenius demostraron menor índice de rechazo a los tres meses con inducción con Timoglobulina.^(10,13)

El uso de la Timoglobulina demostró en seis meses, menos episodios de rechazo en comparación con los que utilizaron Basiliximab; además se evidenció un beneficio extra en la función renal en los pacientes que se utilizó Timoglobulina.^(10,13)

Administración Periférica de Globulinas Antitimocito

La globulina antitimocito ATG y la globulina antilinfocito ALG son preparados purificados de gamma globulinas que se ha utilizado como agentes inmunosupresores en la práctica clínica por más de 25 años.^(1,2)

Las dos globulinas antitimocito aprobadas en el trasplante de órgano sólido en Estados Unidos son la globulina antitimocito de conejo Timoglobulina y la globulina antitimocito equina. ^(1,2,3,4)

Propiedades Farmacológicas

La Timoglobulina es una preparación pasteurizada de gama globulina policlonal cultivadas en conejo contra los timocitos humanos. El producto final contiene anticuerpos citotóxicos dirigidos a un gran número de agentes incluidos los Linfocitos T humanos, antígenos de asesinos naturales, antígenos de células B, antígenos de las células plasmáticas, moléculas de adhesión y receptores de quimio receptores. ^(3,4)

La depresión de los linfocitos T se cree es el principal mecanismo inmunosupresor de la Timoglobulina. Se ha evidenciado una disminución de los Linfocitos T CD3 aunque el mecanismo de su depleción no es bien comprendido; esta disminución es posterior al primer día de administración.^(3,5)

La dosis recomendada por el fabricante es de 1.5mg/kg/día por 7-14 días, haciendo mención que a partir del día 9 se incrementan los efectos adversos, siendo ideal su administración por 6-7 días.⁽³⁾ La preparación se sugiere también por el fabricante de 25mg por 50ml de solución fisiológica para 4 horas.^(3,4)

El fabricante recomienda disminuir la dosis por la mitad si el conteo de glóbulos blancos llega al rango de 2,000mm³-3,000mm³; suspenderse si llega a <2,000mm³. La trombocitopenia se reporta en 2.5% de los casos, se recomienda disminuir la dosis a la mitad si llegan las plaquetas a un rango de 50,000mm³-70,000mm³, suspenderse si llega a <50,000mm³.⁽³⁾

Régimen de dosificación temprana en pacientes con Trasplante Cardíaco recibiendo Timoglobulina e Inhibidores de Calcineurina

A principios de los años 2000 los regímenes de inmunosupresión administraban una dosis total de 10-15mg/kg; secundariamente a las complicaciones hematológicas e infecciosas para finales de los años 2000 la dosis total se ajustó a 7.5mg/kg similar a la dosis en trasplante renal.^(7,9)

Para la Timoglobulina se recomienda una dosis total de 3.5mg/kg-12.5mg/kg en 3-5 días.^(13,14)

Impacto de la Timoglobulina en el conteo Linfocitario

Actúa de forma inicial con la depleción de las Células T, de forma especial a las CD4+, CD25, Foxp3 y células T reguladoras, además contiene anticuerpos contra

antígenos de asesinos naturales, células B, células del plasma y moléculas de adhesión y receptores de citoquinas.^(16,17,19,20)

Evidencias de modelos animales y en pacientes con trasplante renal indican que una dosis de 1.5mg/kg disminuye el recuento linfocitario un mes; una dosis de 6.5mg/kg disminuye el recuento linfocitario por un año.^(18,19)

No existe diferencia significativas en la velocidad de la infusión y si se administra de forma pre o peri operatoria.^(24,30,32)

Los linfocitos descienden rápidamente persistiendo en ambos grupos persistiendo más tiempo en descenso en el grupo de 7 días.⁽²⁾

Impacto de la Dosis de Timoglobulina en la seguridad del paciente

La clave en la seguridad del paciente respecto de la depleción linfocitaria son las infecciones y los procesos malignos asociados a la Timoglobulina; en efecto, dosis totales de 12.5mg/kg se asocian a procesos infecciosos sobretodo infección por Citomegalovirus.^(34,35) Además a estas mismas dosis las infecciones bacterianas se incrementaron en comparación de Basiliximab Daclizumab.^(38,39)

Respecto de la influencia sobre procesos malignos (linfoma) de la Timoglobulina no hubo diferencia ni influencia respecto de la misma en dichos procesos.^(40,41)

Dosis de la Timoglobulina en adultos

Diversos estudios indican que el inicio de la Timoglobulina, de manera simultánea al inicio de los inhibidores de la Calcineuria, requiere dosis más altas de Timoglobulina asociándose esto a mayores índices de infección en comparación con Basiliximab.^(37,38)

En un estudio hecho por Aliabadi las dosis menores de 4.5m/kg, 4.5-7.5mg/kg y mayores de 7.5mg/kg se vieron relacionadas con tasas de infección de 37%, 23% y 45% respectivamente; concluyendo que la dosis de 4.5-7.5mg/kg es una buena elección respecto de los porcentajes de infección. ⁽⁴⁰⁾

Inicio de los Inhibidores de la Calcineurina

No existe un consenso para el inicio de los inhibidores de la calcineurina, usualmente se inician en los días 2-7 posterior al trasplante.^(6,9,47-50) La Asociación Escandinava de Trasplante Cardíaco recomienda el uso de Inhibidores de la Calcineurina de acuerdo a la práctica local pero nunca después del día 5. ⁽³⁾

Estrategia propuesta para la dosificación de Timoglobulina en el adulto

La primera dosis debe ser administrada una a dos horas posterior a que el paciente se encuentre en la terapia intensiva, al verificar que no exista sangrado o inestabilidad hemodinámica. ⁽¹⁾

En casos de falla primaria del injerto se deberá iniciar tratamiento para hipertensión pulmonar, para excluir la misma como causa de falla ventricular derecha. En caso de no presentar mejoría la Timoglobulina deberá iniciarse 24 horas después a dosis de 1.5mg/kg/día, continuando a 2.5mg/kg/día si el recuento plaquetario es mayor de preferencia a 150,000mm³.⁽³⁾

Dosis

Una dosis total de 4.5-7.5mg/kg es considerada segura y recomendable en la mayor parte de los casos. Deberá ser administrada en 5 días, o prolongada por 10 días si se disminuye la dosis diaria.⁽³⁻⁵⁾

En pacientes con riesgo inmunológico una dosis menor puede ser administrada 3-0-4.5mg/kg (post trasplante, raza negra, mujeres post parto, edad menor de 35 años).⁽⁸⁾

La dosis total en niños 3.5mg/kg; en pacientes con soporte cardiaco se sugiere una dosis entre 1.5mg/kg -2.5mg/kg pero no se sugiere si el paciente está muy frágil. Una precaución especial deberá tenerse si el paciente está recibiendo everolimus en el momento del trasplante dado que esto se asocia a infecciones severas, sugiere disminuir la dosis a 1.5-2.5 mg/kg.⁽⁵³⁾

Usando como objetivo la mortalidad, rechazo, infección severa Aliabadi concluye que la dosis segura es de 4.5-7.5mg/kg.⁽⁴⁰⁾ No son recomendables dosis menores en pacientes no sensibilizados en los que los inhibidores de la Calcineurina son retrasados.⁽⁴⁰⁾

Tiempo de la infusión

Se sugiere administrar la primera dosis en el post operatorio entre 8-12 horas. Deberá detenerse si se observan reacciones alérgicas (fiebre o hipotensión) o alteraciones de tipo hematológico, por lo cual los conteos de glóbulos blancos y plaquetas deberán monitorizarse periódicamente. ⁽⁴⁵⁾

Dosis en niños

En contraste con los adultos la mayor parte de los niños reciben una terapia de inducción de la inmunosupresión, un 71% de acuerdo a la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón en Niños. En especial para evitar el uso de esteroides que pueden ser deletéreos en el crecimiento y desarrollo de los pacientes.^(54,55,57) Dado que los centros trasplantan muy pocos pacientes, aproximadamente 5 al año, existe poca literatura al respecto, se sugiere una dosis de 3.5-7.5mg/kg, con estrecho control en la función y recuento plaquetario.^(48,58)

El papel de la Timoglobulina en neonatos es nulo, tema que necesita más investigación para aplicarse.^(48,58)

Inicio de los inhibidores de la Calcineurina con inducción con Timoglobulina

No existe un límite en la tasa de filtración glomerular para el inicio de los inhibidores de la Calcineurina algunos sugieren tasas de filtración glomerular menores de 50-69ml/min por 1.73m²; sin embargo la decisión la mayor parte de las veces suele ser empírica, dado que existe un descenso en la creatinina en los primeros dos días post trasplante. Los inhibidores de la calcineurina pueden ser iniciados en el día 3, sin embargo es permisible iniciarse dentro de los primeros 5-10 días post trasplante pero no después del día 10.⁽⁶¹⁾

Inducción de la inmunosupresión en el Trasplante de Corazón: antitimoglobulinas monoclonales comparada con policlonales.

El riesgo de rechazo agudo al Trasplante de Corazón es mayor durante el primer año, muchos centros utilizan la inmunosupresión preoperatoria para disminuir este riesgo. Reducir el número de Células T es la manera más efectiva de realizar esta inmunosupresión en las etapas iniciales del trasplante. Dos tipos de antitimoglobulinas están presentes en el mercado, monoclonales (OKT3) y policlonales (ATG= timoglobulina).^(9,10)

No se observa diferencia en el momento en que se presenta el primer rechazo comparando los dos grupos de antitimoglobulinas; además no existe diferencia significativa en el número de rechazos en ambos grupos.^(10,12)

Se evidenció una escasa diferencia en el número de infecciones siendo ligeramente menor en el grupo de ATG sin ser estadísticamente significativo.^(12,14)

Los efectos adversos fueron presentados en mayor frecuencia en el grupo de OKT3 como fiebre, distrés respiratorio, dolor de cabeza e hipotensión.^(12,14)

No existe diferencia en la supervivencia a 1 año, tampoco existe diferencia en la presentación de linfoma como efecto adverso.⁽¹³⁾

La única diferencia significativa fue el costo, el precio de la ATG por 5 días fue de 7,500 dólares americanos y el precio del OKT3 fue de 3,200 dólares americanos.⁽¹³⁾

Trasplante de Corazón en pacientes mayores de 70 años

La falla cardíaca es una de las principales enfermedades crónicas que afecta a la población, en Estados Unidos aproximadamente 5.7 millones de personas. El trasplante de corazón es una opción terapéutica viable para los pacientes con falla cardíaca terminal con una supervivencia a los 5 años de 70% en comparación del 20-30% de los pacientes con tratamiento médico.^(14,16)

En el 2006 la Sociedad Americana de Trasplante Cardíaco recomendó elevar la edad de los posibles receptores a mayores de 70 años cuidadosamente seleccionados.^(16,18)

Hasta el año 2000 se utilizó inmunosupresión con Muromonab CD3 y a partir del año 2000 se utilizó Globulina Antitimocito ATG (dosis de 1.5mg/kg/día por 5.7 días). La terapia de inmunosupresión que se utilizó fue una triple terapia con Inhibidor de la Calcineurina (Ciclosporina o Tacrolimus), Agentes Antiproliferativos (Azatioprina o Micofenolato de Mofetilo) y Esteroides (Metilprednisolona para la inducción y Prednisona para el seguimiento).⁽¹⁸⁾

La clase funcional de los Pacientes fue la misma en pacientes jóvenes y mayores de 70 años, así como la frecuencia de Diabetes Mellitus en ambos grupos. La frecuencia de enfermedad aterosclerótica, cirugía previa de revascularización fue mayor en el grupo de 70 años.^(18,20)

No se encontró diferencia en la morbilidad ni en la supervivencia a los 10 años, reoperaciones, sangrado post quirúrgico, diálisis o tiempo de intubación orotraqueal, en ambos grupos.^(10,24,26,31,35)

Secundario a esto los donadores marginales no son usados más para pacientes mayores (>70^a), dado que la alta mortalidad reportada previamente obedecía a

injertos de alto riesgo. En este estudio la Timoglobulina demostró ser efectiva como inmunosupresor de inducción sin aumentar los índices de rechazo, infección o complicaciones a largo plazo.^(38,39)

Dosis única de Timoglobulina en el Trasplante Renal de donador vivo relacionado

La duración de los injertos renales en donadores vivos relacionados y no relacionados, es mayor que la duración de los injertos renales en donadores cadavéricos. Sin embargo los injertos de pacientes vivos relacionados y no relacionados han demostrado más eventos y más severos que los injertos provenientes de donadores cadavéricos.⁽³²⁾

La inducción con Timoglobulina ha demostrado disminuir la cantidad y la severidad de los episodios de rechazo en los pacientes de alto riesgo en comparación de una inducción sin anticuerpos o inducción con antagonistas de los receptores de las interleucinas IL2.⁽³³⁾

La dosis de Timoglobulina fue de 1.5mg/kg previo a la reperusión del injerto renal.⁽³⁴⁾

El retraso en el inicio de la función del injerto está asociado directamente a un pronóstico a largo plazo menos favorable. La inducción con Timoglobulina mejoró los índices de retraso en la función del injerto.⁽³⁵⁾

5. JUSTIFICACIÓN

El número en crecimiento de pacientes con Falla Cardíaca a nivel mundial, ha hecho que las estrategias de manejo cambien drásticamente; esto trae como consecuencia que los pacientes en lista de espera de Trasplante de Corazón se incrementen y sean cada vez más difíciles de manejar por sus comorbilidades aumentadas.

La falla renal, los episodios y la severidad del rechazo al injerto cardíaco son trascendentales en pronóstico y sobrevida de estos pacientes posterior al trasplante cardíaco.

Es por esto necesario considerar el uso de agentes de inducción de la inmunosupresión como la Timoglobulina en casos seleccionados, dado que su uso en otros centros ha reportado buenos resultados respecto a la falla renal y en los episodios y severidad de rechazo trasplante cardíaco.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hoy por hoy la primera causa de muerte en el mundo es la enfermedad cardiaca. Actualmente el 1% de la población mundial presenta datos de insuficiencia cardiaca y hasta el 10% de estos cursan una etapa terminal; por ende esto los convierte en potenciales receptores de trasplante cardiaco. México no es ajeno a esta problemática mundial, por lo que actualmente el trasplante de corazón es cada vez más frecuente en nuestro país.

El trasplante cardiaco es una opción terapéutica bien establecida en pacientes con falla cardiaca terminal, con una sobrevivida mayor al 80% a los 5 años. Un pilar fundamental para un trasplante cardiaco exitoso es el manejo clínico de la inmunosupresión, en las etapas de inducción y a largo plazo.

Los inhibidores de la calcineurina, son los medicamentos que tradicionalmente han sido administrados en la inducción de la inmunosupresión en los receptores de trasplante cardiaco; estos se asocian a falla renal o a agudización de la falla ya establecida, además de asociarse a un aumento en el número y en la severidad de los episodios de rechazo al injerto con los mismos.

El beneficio reportado en otras latitudes, de la inducción de la inmunosupresión en órgano sólido con Timoglobulina comparado con Basiliximab en la función renal, episodios y severidad al rechazo del injerto cardiaco; nos plantea una opción terapéutica viable para estos pacientes con condiciones cada vez más complejas debido a las comorbilidades y sensibilización previa que han tenido estos pacientes.

¿El uso de Timoglobulina como terapia de inmunosupresión de inducción mejora la lesión renal y la frecuencia y severidad de rechazo al injerto comparada con el uso de Basiliximab en pacientes sometidos a trasplante cardiaco?

7. HIPÓTESIS

HIPOTESIS PRINCIAL:

El uso de Timoglobulina como terapia de inmunosupresión de inducción mejora la lesión renal y evento y severidad de rechazo al injerto comparada con el uso de Basiliximab en pacientes sometidos a trasplante cardiaco.

HIPONTESIS NULA:

El uso de Timoglobulina como terapia de inmunosupresión de inducción no mejora la lesión renal y evento y severidad de rechazo al injerto comparada con el uso de Basiliximab en pacientes sometidos a trasplante cardiaco.

8. OBJETIVOS

Objetivo Principal

Se demostró la eficacia del uso de la Timoglobulina como terapia de inmunosupresión de inducción en la lesión renal y el número de eventos de rechazo y severidad al injerto comparado con el uso de Basiliximab en pacientes sometidos a trasplante cardiaco.

Objetivos particulares

Se determinó el número de reacciones adversas con el uso de Timoglobulina en comparación con Basiliximab

Se estableció el número de las infecciones postoperatorias hasta en un año relacionadas con el uso de Timoglobulina en comparación con Basiliximab

Se documentaron los procesos malignos de los pacientes con el uso de Timoglobulina comparada con el uso de Basiliximab en este grupo de pacientes

Se evaluó la mortalidad a un año con el uso de Timoglobulina en comparación con Basiliximab

9. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Características del estudio

Previa autorización y aprobación del comité de Enseñanza, Investigación y Bioética del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza", se realizará en un grupo de pacientes de la Institución un estudio retrospectivo comparativo sin cegado para evaluar el uso de la Timoglobulina vs el uso de Basiliximab como inducción de la inmunosupresión en el Trasplante Cardíaco

8.2 Criterios de selección

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes sometidos a Trasplante Cardíaco de Enero del 2014 a Enero 2018, los cuales hayan recibido terapia de inducción con Timoglobulina a dosis establecidas.

Todos los pacientes sometidos a Trasplante Cardíaco a partir de Enero del 2014 a Enero 2018, los cuales hayan recibido terapia de inducción con Basiliximab a dosis establecidas.

Pacientes sometidos a retrasplante independientemente del uso de Timoglobulina o Basiliximab como terapia de inducción.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Expediente clínico incompleto

8.3 Población y muestra

Pacientes sometidos a Trasplante Cardíaco en el Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" CMN La Raza de enero del 2014 a Enero del 2018.

8.4 Tamaño de la muestra

Se tomaron el total de pacientes que hayan requerido trasplante cardiaco ortotópico de Enero del 2014 a Enero 2018.

El trasplante cardíaco frecuente en nuestro país, es un procedimiento de difícil acceso. El Hospital General de la Raza es el centro con mayor número de trasplantes cardiacos anuales en México, por lo tanto esta muestra, representa más del 80% de los pacientes trasplantados en el país en este periodo de tiempo.

8.5 Descripción operativa del estudio

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes sometidos a trasplante cardiaco de Enero del 2014 a Enero 2018, en donde se tomará en cuenta el medicamento inmunosupresor utilizado como terapia de inducción (Timoglobulina/Basiliximab) para posteriormente recabar requerimiento de diálisis peritoneal como dato de lesión renal, evidencia de rechazo al injerto, reacciones anafilácticas adversas, infección post operatoria, presencia de malignidad pos operatoria y mortalidad a un año del trasplante cardiaco.

Se dividió a la población estudiada en dos grupos de estudio:

GRUPO ESTUDIO

Pacientes a los que se les haya administrado Timoglobulina como terapia inmunosupresora de inducción.

GRUPO CONTROL:

Pacientes a los que se les haya administrado Basiliximab como terapia inmunosupresora de inducción.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variable		Definición	Operacionalización
Variable Independiente	Grupo Timoglobulina	Cualitativa Nominal	Paciente al que se le administra Timoglobulina como terapia de inducción a la inmunosupresión Tomado del Expediente SI NO
	Grupo Basiliximab	Cualitativa Nominal	Paciente al que se le administra Basiliximab como terapia de inducción a la inmunosupresión Tomado del Expediente SI NO
VARIABLES Dependientes	Lesión renal pos operatoria	Cualitativa Nominal	Paciente que requirió diálisis o hemodiálisis durante el primer año posterior a trasplante cardiaco Tomado del Expediente SI NO
	Rechazo al injerto ortotopico	Cualitativa Nominal	Paciente que presento datos de rechazo al injerto durante el primer año posterior a trasplante cardiaco Tomado del Expediente SI NO
VARIABLES Demográficas	Edad	Cuantitativa discreta	Medida cronológica que abarca el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la cirugía Tomado del Expediente Años cumplidos
	Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Condición anatómica y actitudinal que distingue el macho de la hembra Tomado del Expediente Masculino Femenino
	Peso	Cuantitativa continua	Medida antropométrica que expresa el volumen corporal Tomado del Expediente Valor numérico expresado en kilogramos (kg)
	Talla	Cuantitativa continua	Medida antropométrica de la distancia existente entre la planta de los pies del individuo a la parte más elevada de la cabeza Tomado del Expediente Valor numérico expresado en cm
VARIABLES de Trabajo	Reacciones anafilácticas adversas	Cualitativa Nominal	Presencia de datos sugerentes de reacciones anafilácticas al administrar el inmunosupresor Tomado del Expediente SI NO
	Infecciones pos operatorias	Cualitativa Nominal	Evidencia de presencia de infecciones pos operatorias derivadas de la administración del inmunosupresor Tomado del Expediente SI (Tipo de Infección) NO
	Malignidad	Cualitativa Nominal	Evidencia de presencia de malignidad pos operatoria Tomado del Expediente SI (Tipo de malignidad) NO
	Mortalidad	Cualitativa Nominal	Fallecimiento del paciente pos trasplantado de Tomado del Expediente SI NO

			trasplante hasta un año	cardiaco	
--	--	--	----------------------------	----------	--

10. ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizará estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y dispersión. Para variables cuantitativas con distribución normal se obtendrá una media aritmética y desviación estándar. Para variables cualitativas ordinales, con distribución normal se obtendrá moda, mediana, cuartiles y percentiles; para cualitativas nominales tasas de razones y proporciones. Para la estadística inferencial, las comparaciones se realizarán con *test chi cuadrado* en el caso de variables cualitativas y con *t de Student* para dos muestras independientes en las variables cuantitativas paramétricas y *Mann-Whitney* en las no paramétricas. Un valor de $p < 0.05$ será considerado estadísticamente significativo para un intervalo de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%. La información se procesará con el software SPSS (SPSS, inc. Chicago, IL, USA) versión 20.0

Los resultados se presentarán en tablas y gráficas.

11. FACULTAD Y ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se fundamenta en la experiencia previa realizada a nivel mundial. Se contempla de acuerdo a los lineamientos éticos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre de 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre de 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Corea 2008 y a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en sus artículos 100 y 101.

Una vez aprobada el proyecto de investigación por el comité de Enseñanza e Investigación y Bioética del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional de “La Raza”, al tratarse de un estudio retrospectivo se dispensa del Consentimiento Informado ya que es un estudio de riesgo menor al mínimo. El estudio será realizado por profesionales de la salud, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del paciente, bajo la responsabilidad de la institución que cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios para que garanticen su bienestar. Prevalciendo siempre el criterio de respeto a la dignidad, confidencialidad y protección de sus derechos.

Además de que la probabilidad de los beneficios esperados supera los riesgos predecibles ya que es una investigación sin riesgo ya que es un estudio que emplea un método de investigación documental retrospectivo y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

12. RECURSOS

El hospital provee los recursos necesarios para la realización de este protocolo.
Se requiere la colaboración del personal del servicio de Archivo Clínico, computadora, papelería.

Médico responsable del proyecto de investigación y Médico tesista.

13. RESULTADOS

Se analizaron un total de 60 pacientes 17 con inducción de Timoglobulina y 43 con inducción con Basiliximab, no se eliminó ningún paciente. Dentro del grupo de Timoglobulina se incluyó un paciente con retrasplante cardíaco.

Tabla 1 Datos Demográficos

	Mínimo	Máximo	Promedio	DS
Edad (años)	20	66	46.78	12.27
Talla (m)	1.48	1.76	1.63	0.06
Peso (kg)	45	96	62.73	11.37
IMC (kgm2)	17	30.91	23.6	3.6
SC (m2)	1.36	2.12	1.6	0.15
Isquemia Total (min)	95	420	237.75	65.3
Pinzado (min)	65	134	89.17	15.93
DCP (min)	79	360	157.22	53.95
Sexo				
Masculino	44 (73.3%)			
Femenino	16 (26.7%)			
NYHA				
III	30 (50%)			
IV	30 (50%)			

Pacientes sometidos a trasplante cardíaco de Enero 2014 a Enero 2018 Hospital General de la Raza "Dr. Gaudencio Gonzalez Garza"

Tabla 2 Complicaciones

	Mínimo	Máximo	Promedio	DS
Lesión Renal				
Sí	19 (31.7%)			
No	41 (68.3%)			
Tiempo de Lesión Renal (días)	1	3	1.32	0.58
Rechazo				
Sí	1 (1.7%)			
No	59 (98.3%)			
Tiempo de Rechazo (días)	2	2	2	0
Sangrado mayor al habitual				
Sí	9 (15%)			
No	51 (85%)			
Infección				
Sí	10 (16.75%)			
No	50 (83.3%)			
Infección Primaria				
Ninguna	50 (83.3%)			
Neumonía	8 (13.3%)			
Herida Quirúrgica	2 (3.3%)			
Infección Secundaria				
Ninguna	58 (96.7%)			
Neumonía	0 (0%)			
Herida Quirúrgica	1 (1.7%)			
Meningitis	1 (1.7%)			
Tiempo de Infección	5	400	109.2	164.51
Malignidad				
Sí	1 (1.7%)			
No	59 (98.3%)			
Tipo de Malignidad				
Ninguna	59 (98.3%)			
Ca Pulmonar	1 (1.7%)			
Mortalidad				
Sí	15 (25%)			
No	45 (75%)			
Causa de Mortalidad				
Paciente Vivo	45 (75%)			
Rechazo	1 (1.7%)			
Falla Primaria del Injerto	2 (3.3%)			
Infección	8 (13.3%)			
TEP	1 (1.7%)			
Muerte Súbita	2 (3.3%)			
IRA	1 (1.7%)			
Tiempo de Mortalidad (días)	2	500	146.27	182.5
Tiempo de Extubación (días)	1	60	4.2	8.8
Tiempo en UCI	3	60	10.41	10.5
Tiempo de Hospitalización	5	62	18.1	12.8

Complicaciones en pacientes sometidos a trasplante cardíaco de Enero 2014 a Enero 2018 Hospital General de la Raza "Dr. Gaudencio Gonzalez Garza"

Tabla 3 Datos Demográficos y Complicaciones en el Grupo de Timoglobulina y Basiliximab

	Timoglobulina 17 pacientes	Basiliximab 43 pacientes	(p<0.05)
Edad (años)	44.29	47.77	0.27
Talla (m)	1.6	1.65	0.1
Peso (kg)	60	64	0.09
IMC (kgm2)	23.39	23.85	0.2
SC (m2)	1.65	1.7	0.09
Isquemia Total (min)	260.82	228.63	0.38
Pinzado (min)	90.06	88.81	0.31
DCP (min)	191.53	143.65	0.35
Sexo			
Masculino	12 (70.6%)	32 (74.4%)	0.44
Femenino	5 (29.4%)	11 (25.6%)	
NYHA			
III	2 (11.8%)	28 (65.1%)	0.001 *
IV	15 (88.2%)	15 (34.9%)	
Lesión Renal			
Si	5 (29.4%)	14 (32.6%)	0.81
No	12 (70.6%)	29 (67.4%)	
Tiempo de Lesión Renal (días)	2.2	1 (14 pacientes en el primer día 100% de los pacientes)	0.001 *
Rechazo			
Si	0	1 (2.3%)	0.52
No	17 (100%)	42 (97.7%)	
Tiempo de Rechazo (días)	0	2	0.23
Sangrado mayor al habitual			
Si	3 (17.6%)	6 (14%)	0.71
No	14 (82.4%)	37 (86%)	
Infección			
Si	4 (23.5%)	6 (14%)	0.37
No	13 (76.5%)	37 (86%)	
Infección Primaria			
Ninguna	13 (76.5%)	37 (86%)	0.07
Neumonía	2 (11.8%)	6 (14%)	
Herida Quirúrgica	2 (11.8%)	0 (0%)	
Infección Secundaria			
Ninguna	15 (88.2%)	43 (100%)	0.07
Neumonía	0 (0%)	0 (0%)	
Herida Quirúrgica	1 (5.9%)	0 (0%)	
Meningitis	1 (5.9%)	0 (0%)	
Tiempo de Infección (días)	256.75	10.83	0.18
Malignidad			
Si	1 (5.9%)	0 (0%)	0.10
No	16 (94.1%)	43 (100%)	
Tipo de Malignidad			
Ninguna	16 (94.1%)	43 (100%)	0.10
Ca Pulmonar	1 (5.9%)	0 (0%)	
Mortalidad			
Si	4 (23.5%)	11 (25.6%)	0.86
No	13 (76.5%)	32 (74.4%)	
Causa de Mortalidad			
Paciente Vivo	13 (76.5%)	32 (74.4%)	0.83
Rechazo	0 (0%)	1 (2.3%)	
Falla Primaria del Injerto	1 (5.9%)	1 (2.3%)	
Infección	3 (17.6%)	5 (11.6%)	
TEP	0 (0%)	1 (2.3%)	
Muerte Súbita	0 (0%)	2 (4.7%)	
IRA	0 (0%)	1 (2.3%)	
Tiempo de Mortalidad (días)	255.5	106.55	0.61
Tiempo de Extubación (días) *	5.8	3.6	0.06

Tiempo en UCI	11.4	10	0.16
Tiempo de Hospitalización	26.31	14.79	0.15

Tabla comparativa Datos Demográficos y Complicaciones de pacientes sometidos a trasplante cardíaco de Enero 2014 a Enero 2018 Hospital General de la Raza "Dr. Gaudencio Gonzalez Garza"

Discusión

El promedio de edad de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco fue en el grupo de Timoglobulina de 44.29 años y del grupo de Basiliximab de 47.77, el Índice de Masa Corporal reportado en el grupo de Timoglobulina es de 23.39 y en el grupo de Basiliximab es de 23.85. Ambos datos demográficos no tienen una diferencia estadísticamente significativa que condicione las complicaciones y el pronóstico de ambos grupos de estudio.

Existe una diferencia aproximada de 30 minutos del tiempo de isquemia total dentro de los dos grupos, siendo mayor en el grupo de timoglobulina; en el tiempo de derivación cardiopulmonar existe una diferencia aproximada de 45 minutos en ambos grupos, siendo mayor también en el grupo de Timoglobulina. Ambos sin significancia estadística. Esto probablemente condicione el mayor tiempo de estancia en terapia intensiva y estancia hospitalaria del grupo de Timoglobulina.

En cuanto a la falla renal el grupo de Timoglobulina presentó un 29.4% de falla renal y el grupo de Basiliximab de 32.6%. Esta diferencia no tiene significancia estadística. Lo importante a destacar es que en el grupo de Timoglobulina se mantuvo un porcentaje de falla renal más bajo con dosis diaria promedio de una quinta parte de la dosis reportada a nivel mundial (0.5mg/kg/día – días vs 2.5mg/kg/día – 5 días).

Esto va de la mano con el porcentaje de infecciones el grupo de Timoglobulina presentó un porcentaje de infección primaria de 23.5% comparado con el grupo de Basiliximab de 14%; el porcentaje de infección secundaria fue 11.5% en el grupo de Timoglobulina y 0% en el grupo de Basiliximab. Ambas tampoco significativas estadísticamente hablando.

Esto sugiere que las dosis utilizadas en este estudio fueron efectivas en términos de inducción de inmunosupresión y seguras respecto del porcentaje y severidad de infecciones presentadas.

En cuanto a malignidad se refiere no se presentó algún caso en ambos grupos de estudio. Será importante valorar a mediano y largo plazo si se presentase alguno.

Solo hubo un episodio de rechazo al injerto en el grupo de basiliximab que corresponde al 2.3%, esto sin significancia estadística. Es importante destacar que en el grupo de Timoglobulina no existió episodio de rechazo a pesar de las dosis bajas utilizadas.

La mortalidad no presentó significancia estadística en ambos grupos. Esto a pesar de los tiempos de estancia aumentados y porcentaje de infecciones mayor en el grupo de la timoglobulina.

Al comparar la presencia de infección con un sangrado mayor al esperado se encontró una significancia estadística $p < 0.01$ encontrando 75% de los pacientes que no presentaron infección tampoco presentaron sangrado mayor al esperado. Lo que nos orienta a pensar que el leve porcentaje elevado de infecciones en el grupo de timoglobulina es secundario a la presencia de sangrado mayor al habitual y no al uso de este medicamento.

Al comparar la presencia de infección con mortalidad se encontró una significancia estadística de $p < 0.001$ encontrando que el 70 % de los pacientes no se infectaron y no fallecieron. Esto es esperado ya que en todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca esta tendencia es esperada, a mayor infección mayor mortalidad.

Al comparar la presencia de infección con días de extubación se encontró una significancia estadística de $p < 0.04$ encontrando que el 46% de los pacientes que no se infectaron se extubaron en las primeras 24 horas.

En un plazo de 3-5 años sería de utilidad evaluar malignidad, sobrevida e infección; en todos los pacientes que utilizaron Timoglobulina; para comparar el impacto que se obtiene con la dosis baja utilizada.

Conclusiones

- La dosis utilizada en este estudio 0.5mg/kg/día por 5 días fue eficaz, comparada con la dosis reportada en la literatura de 2.5mg/kg/día
- Se observó un incremento en el tiempo de estancia en terapia intensiva y estancia hospitalaria en los pacientes que utilizaron Timoglobulina esto sin significancia estadística
- Se observó también un incremento en el número de infecciones primarias y secundarias y en la severidad de las mismas en el grupo de Timoglobulina, el cual no tuvo significancia estadística
- No hubo diferencia entre ambos grupos en el porcentaje de reacciones adversas a la inducción, falla renal, rechazo al injerto, malignidad y mortalidad
- La Timoglobulina puede ser utilizada con seguridad como agente inmunosupresor de inducción en trasplante cardiaco
- Se sugiere el uso de Timoglobulina en pacientes que han sido sensibilizados como: quienes han recibido transfusiones previas, retrasplantes cardiacos u otro órgano, sometidos a dispositivos de soporte o asistencias ventriculares, femeninas con embarazo previo y quienes serán sometidos a trasplante múltiple

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Zuckermann A, Schulz U, Deuse T, Ruhpawar A, Schmitto JD. Thymoglobulin induction in heart transplantation: patient selection and implications for maintenance immunosuppression. *Transplant International* 2014; 28: 259-69
2. dfdfd259-69
3. Organ Procurement and Transplant Network (OPTN) Annual Report 2012. http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2012 Accessed 11 June 2014.
4. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report–2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 951.
5. Dipchand AI, Kirk R, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Pediatric Heart Transplantation Report – 2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 979.
6. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 914.
7. Gaber AO, Monaco AP, Russell JA, Lebranchu Y, Mohty M. Rabbit antithymocyte globulin (Thymoglobulin): 25 years and new frontiers in solid organ transplantation and haematology. *Drugs* 2010; 70: 691.
8. Toda K, Yonemoto Y, Fujita T, et al. Risk analysis of bloodstream infection during long-term left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1187.
9. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, et al. Complementbinding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med* 2013; 369: 1215.
10. Lionaki S, Panagiotellis K, Iniotaki A, Boletis JN. Incidence and clinical significance of de novo donor specific antibodies after kidney transplantation. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 849835.
11. Higgins R, Kirklin JK, Brown RN, et al. To induce or not to induce: do patients at greatest risk for fatal rejection benefit from cytolytic induction therapy? *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 392.

12. Mehra MR, Zucker MJ, Wagoner L, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind trial of basiliximab in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1297.
13. Beniaminovitz A, Itescu S, Lietz K, et al. Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody. *N Engl J Med* 2000; 342: 613.
14. Hershberger RE, Starling RC, Eisen HJ, et al. Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2005; 352: 2705.
15. Mattei M, Redonnet M, Gandjbakhch I, et al. Lower risk of infectious deaths in cardiac transplant patients receiving basiliximab versus anti-thymocyte globulin as induction therapy. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 693
16. Carlsen J, Johansen M, Boesgaard S, et al. Induction therapy after cardiac transplantation: a comparison of anti-thymocyte globulin and daclizumab in the prevention of acute rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 296.
17. Delgado DH, Miriuka SG, Cusimano RJ, Feindel C, Rao V, Ross HJ. Use of basiliximab and cyclosporine in heart transplant patients with pre-operative renal dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 166.
18. Flaman F, Zieroth S, Rao V, Ross H, Delgado DH. Basiliximab versus rabbit anti-thymocyte globulin for induction therapy in patients after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1358.
19. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355: 1967
20. Hamour IM, Omar F, Lyster HS, Palmer A, Banner NR. Chronic kidney disease after heart transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1655.
21. Navarro-Manchon J, Mart inez-Dolz L, Almenar Bonet L, et al. Predictors of renal dysfunction at 1 year in heart transplant patients. *Transplantation* 2010; 89: 977.
22. Lachance K, White M, Carrier M, et al. Long-term evolution, secular trends, and risk factors of renal dysfunction following cardiac transplantation. *Transpl Int* 2014; 27: 824
23. Gude E, Andreassen AK, Arora S, et al. Acute renal failure early after heart transplantation: risk factors and clinical consequences. *Clin Transplant* 2010; 24: E207
24. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: 931

25. Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation-Introduction to the 2012 annual reports: new leadership, same vision. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 1045.
26. Garrido IP, Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, et al. Independent predictors of renal dysfunction after heart transplantation in patients with normal pretransplant renal function. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1226.
27. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527.
28. Pinney SP, Balakrishnan R, Dikman S, et al. Histopathology of renal failure after heart transplantation: a diverse spectrum. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 233.
29. Bloom RD, Doyle AM. Kidney disease after heart and lung transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 671.
30. Baran DA, Galin ID, Gass AL. Calcineurin inhibitor-associated early renal insufficiency in cardiac transplant recipients: risk factors and strategies for prevention and treatment. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 21.
31. Cornu C, Dufays C, Gaillard S, et al. Impact of the reduction of calcineurin inhibitors on renal function in heart transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78: 24.
32. Rosenberg PB, Vriesendorp AE, Drazner MH, et al. Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1327.
33. Cantarovich M, Giannetti N, Barkun J, Cecere R. Antithymocyte globulin induction allows a prolonged delay in the initiation of cyclosporine in heart transplant patients with postoperative renal dysfunction. *Transplantation* 2004; 78: 779
34. Sanchez-Lazaro IJ, Almenar-Bonet L, Martinez-Dolz L, et al. Repeated daclizumab administration to delay the introduction of calcineurin inhibitors in heart transplant patients with postoperative renal dysfunction. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 237
35. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, et al. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial. *Am J Transplant* 2014; 14: 1828.
36. Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. *Am J Transplant* 2013; 13: 1203.

37. Zuckermann A, Eisen H, Tai SS, Li H, Hahn C, Crespo-Leiro MG. Sirolimus conversion after heart transplant: risk factors for acute rejection and predictors of renal function response. *Am J Transplant* 2014; 14: 2048.

15. ANEXOS

a. CONSENTIMIENTO INFORMADO

El presente trabajo corresponde a una investigación sin riesgo para el paciente con base en el artículo 17 de la Ley Federal de Salud en materia de investigación para la salud en nuestro país, éste (Capítulo I/título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humano: se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio). Debido a que sólo se revisará el uso de timoglobulina en el expediente clínico no implica riesgo para el paciente por lo que es categoría I. investigación sin riesgo, y se mantendrá la confidencialidad de los pacientes.

b. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre _____

NSS _____

Grupo: Timoglobulina _____ Basiliximab _____

Edad _____ años **Sexo** _____ **Talla** _____ cm **Peso** _____ kg

Lesión Renal SI _____ NO _____

Rechazo al Injerto SI _____ NO _____ **Mediato/Tardío** _____ días

Reacciones Adversas SI _____ NO _____ **Características** _____

Infecciones SI _____ NO _____ **Tipo de Infección** _____

Malignidad SI _____ NO _____ **Tipo** _____

Mortalidad a un año SI _____ NO _____ **Causa** _____

Observaciones _____

c. ANEXOS TIMOGLOBULINA/BASILIXIMAB

TIMOGLOBULINA		
Numero de pacientes	17	100%
Masculino	12	70.5%
Femenino	5	5%
Etiologia		
Isquemico	7	41.2%
Dilatado	6	35%
Restrictivo	2	11.7%
Urémico	1	5.8%
Vasculopatía Crónica del Injerto	1	5.8%
Tecnica Bicaval	17	100%
Grupo Sanguíneo		
O +	14	82.4%
A+	3	17.6%
Reacciones adversas	0%	0%
Mortalidad	4	23%
Neumonia	2	11.7%
Disfunción Primaria del Injerto	1	5.8%
Meningitis	1	5.8%
Morbilidad		
Infecciones Herida Quirúrgica	3	17.6%
Síndrome de Vena Cava Superior	2	11.7%
Insuficiencia Renal Aguda	8	47%
Hemorragia	3	17.6%

BASILIXIMAB		
Numero de pacientes	43	100%
Masculino	32	74.41%
Femenino	11	25.58%
Etiologia		
Isquemico	19	44%
Dilatado	18	41%
Restrictivo	1	2.3%
Urémico	2	4.6%
Ebstein	1	2.3%
Reumático	1	2.3%
Tecnica Bicaval	43	100%
Grupo Sanguíneo		
O +	28	65%
A +	11	25%
B +	3	6.9%
B -	1	2.3%
Reacciones adversas	0%	0%
Mortalidad	11	25%
Neumonia	5	11.62%
Muerte Súbita	2	4.6%
Rechazo Agudo al Injerto	1	2.3%
Tromboembolia Pulmonar	1	2.3%
Disfunción Primaria del Injerto	1	2.3%
Insuficiencia Renal Aguda	1	2.3%
Morbilidad		
Infecciones Herida Quirúrgica	6	13.9%
Síndrome de Vena Cava Superior	2	4.6%
Insuficiencia Renal Aguda	14	32.5%
Hemorragia	4	9.3%
Hemotorax	2	4.6%
Falla Ventricular Derecha	4	9.3%
Hemorragia	3	6.9%

Guía práctica del uso de la Timoglobulina en el Trasplante Renal

1. Ruta de infusión preferida de infusión de Timoglobulina
 - a. No existe diferencia en la ruta de infusión de la Timoglobulina central vs periférica
2. Dosis de Timoglobulina como terapia de Inducción
 - a. Dosis de 1.5mg/kg/día de 4-6 días sin sobrepasar dosis total acumulada de 4-8mg/kg
 - b. Administrarse previo a reperfundir el injerto renal
3. La Timoglobulina fue superior a los IL2 en eventos de rechazo agudo en pacientes de alto riesgo (PRA >30% o PARA >20%) y mejorar el retraso de la función del injerto
4. La Timoglobulina no modifica la sobrevida en los primeros dos años post trasplante renal
5. La terapia ideal de Inmunosupresión Posterior a la Inducción con Timoglobulina es la triple terapia Inhibidores de la Calcineurina – Agentes Antiproliferativos – Esteroides
6. El control más en la regulación de la dosis de Timoglobulina es el número de linfocitos, se debe reducir o discontinuar la dosis si el control linfocitario disminuye a < 100linfocitos/mm³
7. Se recomienda el uso de la terapia antiviral preoperatoria y postoperatoria para Citomegalovirus Ganciclovir 450-900 mg/día tres dosis o 90 días con Valganciclovir
8. La Timoglobulina como tratamiento en el rechazo es efectiva si se administra de la misma forma que la terapia de inducción