



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**ANÁLISIS DE DOS TERAPIAS DE INDUCCIÓN
(TIMOGLOBULINA VS BASILIXIMAB) EN RECEPTORES DE
TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO: ESTUDIO DE
COHORTE.**

TESIS

QUE PRESENTA:

**DR. CÉSAR MELO CENTENO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

TUTOR: DR. LUIS ENRIQUE ÁLVAREZ RANGEL



MÉXICO D. F.

AGOSTO 2012



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.

Dr. Rafael Valdez Ortiz
Jefe del Servicio de Nefrología
Hospital General de México

Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel
Médico Adscrito del Servicio Nefrología
Tutor de Tesis
Hospital General de México

Dr. César Melo Centeno
Residente de Nefrología
Hospital General de México

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	7
II.	ABSTRACT.....	9
III.	MARCO TEÓRICO.....	11
IV.	OBJETIVO.....	17
V.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
VI.	RESULTADOS.....	20
VII.	DISCUSIÓN.....	22
VIII.	CONCLUSIONES.....	24
IX.	REFERENCIAS.....	25
X.	APÉNDICES.....	27

AGRADECIMIENTOS

Primero a Dios, por darme el tiempo para poder alcanzar otra más de mis metas, y por ayudarme a ser el bien por los demás.

Al Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel por su amistad, por el constante aliento que me brindó desde el inicio de esta investigación, su tiempo y su apoyo incondicional que ayudaron en todo al proceso de esta tesis. También por su apoyo para con todos mis proyectos, por exigirme día a día a ser mejor Médico y sobre todo a permanecer fiel a mis principios.

A la Dra. Maricarmen Cedillo por haberme invitado a formar parte de esta primera residencia de Nefrología del Hospital General de México.

Al Dr. Víctor Argueta por su tutela que siempre me ha brindado desde el inicio de mi formación como médico residente del H.G.M.

A la Dra. Carolina Aguilar por exigirme hasta el máximo en mis presentaciones y realizar mi trabajo con pasión.

A la Dra. Pérez (aunque no soy su consentido) por la confianza que me brinda en mi quehacer como médico residente.

Al Dr. Rafael Valdez por impulsar este gran servicio de Nefrología a ser mejor de México, y recordarnos que somos excelentes residentes.

A mis compañeros: Liz Olguín (es verdad!!! 7 años ya es mucho), Gloria, Yanelly, Chío, Junior, así mismo a Chávez, Azucena, Ávila y García, por trabajar en equipo conmigo y por todos los momentos que disfrutamos juntos de

nuestras vidas dentro y fuera del hospital por la confianza hacia mí para el cuidado de los pacientes y por todo el apoyo y la generosidad que me brindaron durante mi formación como médico residente.

DEDICATORIA

A mi esposa Gaby por todo su apoyo, sacrificio y comprensión de mi profesión. Por alentarme a ser mejor cada día y a conseguir mis metas a pesar de los obstáculos. Gracias por estar siempre a mi lado.

A mis padres por todo su apoyo incondicional, por insistirme en trata a los pacientes como si se tratara de “uno de ellos”, y poner a Dios en todos mis proyectos.

A mis hermanos Araceli, Rocío, Claudia, Ángel, Emmanuel, Carlos y Juan, a mis sobrinos y cuñadas (o) porque me impulsan a ser el bien por los demás y por todo su apoyo incondicional durante todos estos años de estudio.

A mis suegros, por ser un ejemplo a seguir para mí, por el apoyo que siempre me brindan.

A mis amigos Carlos (q.e.p.d), Pocholo, Chemo, Ríos, Gil, Tíos Rivera y Alondra, Gabito, Gusano, March, Ardilla; por toda la confianza y apoyo que me han brindado durante todo este tiempo de mi formación académica.

Gracias y que Dios los bendiga a todos.....

Dr. César Melo Centeno

RESUMEN

Introducción: El empleo de terapia de inducción está indicado en trasplante renal debido a que disminuye la incidencia de rechazo agudo del injerto. Existen diversas alternativas de anticuerpos monoclonales o policlonales como terapia de inducción. Las más empleadas son basiliximab y timoglobulina. No obstante, la elección de una u otra sigue siendo objeto de controversia.

Objetivo: Determinar la sobrevida de injerto y paciente, la incidencia de rechazo agudo y la sobrevida libre de rechazo agudo en trasplantados renales con dos tipos diferentes de terapia de inducción (basiliximab y timoglobulina).

Material y métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en receptores de trasplante renal de donante vivo entre enero de 2005 y junio de 2011. Fueron divididos en dos grupos: 1) inducción con basiliximab y 2) inducción con timoglobulina. Se analizó la sobrevida de paciente e injerto, la sobrevida del injerto libre de rechazo agudo y la incidencia de rechazo agudo como variables desenlace primarias.

Análisis estadístico: Se empleó el método de Kaplan-Meier y se realizó comparación entre grupos mediante log Rank test. Fue considerado significativo un valor de $p < 0.005$.

Resultados: Fueron incluidos 265 pacientes (51.6%) que recibieron terapia de inducción con basiliximab y 31 pacientes (6.0%) que recibieron timoglobulina. La sobrevida del injerto a los 12 meses de trasplante en el grupo de timoglobulina fue de 96.8% y 91.7% en el grupo de basiliximab ($p=0.330$). No se observó diferencia en la sobrevida libre de rechazo agudo, 90.3% en el grupo de timoglobulina y 89.1% en el grupo de basiliximab ($p=0.776$). La supervivencia del paciente al año de trasplante no fue diferente entre ambos grupos, 96.8% y 94.0% en los grupos de timoglobulina y basiliximab respectivamente ($p=0.534$). No hubo diferencias en la tasa de rechazo agudo (9.7% vs 10.9%) en los grupos de timoglobulina y basiliximab respectivamente.

Conclusiones: La sobrevida de paciente e injerto fueron similares en los grupos de inducción con basiliximab y timoglobulina. No hubo diferencia en la tasa de rechazo agudo y la sobrevida del injerto libre de rechazo agudo entre ambos tipos de inducción.

Palabras clave: basiliximab, timoglobulina, trasplante renal.

ABSTRACT

Introduction: The induction therapy use is indicated in the kidney transplantation due to a decrease in the incidence of acute graft rejection. There are different alternatives of monoclonal or polyclonal antibodies as an induction therapy. The most used are basiliximab and timoglobulina. However, the election of either is still controversial.

Objective: To determine the survival of the graft and the patient, as well as the incidence of acute rejection and the survival free of acute rejection in kidney transplants with two different induction therapies (basiliximab and timoglobulina).

Material and methods: A cohort retrospective study in kidney transplantation receptors of a living-donor was done between January 2005 and June 2011. They were divided in two groups: 1) basiliximab induction and 2) timoglobulina induction. The patient and graft survival, graft survival free of acute rejection and the incidence of acute rejection were analyzed as primary outcomes.

Statistical Analysis: The Kaplan-Meier method was used and a comparison between groups was done through a logRank test. A value of $p < 0.005$ was considered significant.

Results: 265 patients (51.6%) who received induction therapy with basiliximab and 31 patients (6.0%) who received timoglobulina were included. Graft survival at 12 months after transplantation in the group of timoglobulina was of 96.8% and 91.7% in the group of basiliximab ($p=0.330$). There was no significant difference in graft survival free of acute rejection, 90.3% in the timoglobulina group and 89.1 in the basiliximab group ($p=0.776$). One year patient survival was not different between timoglobulina and basiliximab groups, 96.8% and

94.0% respectively ($p=0.534$). There were no differences in the acute rejection rate, (9.7% vs. 10.9%) in the timoglobulina and basiliximab groups respectively.

Conclusions: One year patient and graft survival were similar in the basiliximab and timoglobulina induction groups. There was no difference in the acute rejection rate and graft survival free of acute rejection among both induction types.

Key words: basiliximab, timoglobulina, kidney transplant

MARCO TEÓRICO

El objetivo del tratamiento inmunosupresor en trasplante renal es incrementar la sobrevida del paciente e injerto, mejorar la calidad de vida y disminuir la tasa de rechazo agudo del injerto¹. Inicialmente, la sobrevida del injerto era muy corta debido a los episodios de rechazo agudo que se presentaba entre el 50 al 80% de los pacientes². La mejoría de los sistemas de preservación, procuración de órganos y el incremento en el número y la calidad de los inmunosupresores han permitido mejorar la sobrevida del injerto al año. No obstante, los resultados a mediano y largo plazo no han mejorado de forma significativa.

En general, las estrategias de inducción inmunosupresora utilizada por los centros de trasplante renal se dividen en dos categorías (Tabla 1). Una estrategia se basa en altas dosis de agentes inmunosupresores convencionales, mientras que la otra utiliza anticuerpos dirigidos contra antígenos de células T en combinación con dosis más bajas de los agentes convencionales. El tratamiento óptimo de profilaxis de inducción inmunosupresora para prevenir el rechazo del trasplante de riñón sigue siendo objeto de controversia³⁻⁴.

Alternativas de Terapia de Inducción en el trasplante renal

Las dosis altas de agentes convencionales	inducción con anticuerpos
Inhibidor de la calcineurina: ciclosporina o tacrolimus	Inhibidor de la calcineurina: ciclosporina o tacrolimus (dosis más bajas que la estrategia de agente convencional)
Corticoesteroides	Corticoesteroides
Antimetabolito: micofenolato mofetilo o azatioprina	Antimetabolito: micofenolato mofetilo o azatioprina (dosis más bajas que la estrategia de agente convencional)
	Además uno de los siguientes:
	ALG
	ATG
	OKT3
	Anti-CD25: daclizumab o Basiliximab

Los ensayos clínicos controlados y metanálisis indican que la terapia de inducción basada en anticuerpos más el tratamiento inmunosupresor convencional es superior al tratamiento convencional que no emplea biológicos, reduciendo la tasa de rechazo agudo y mejorando la supervivencia del injerto⁵⁻⁶. La terapia de inducción puede realizarse con anticuerpos monoclonales (anti-CD25, Anti-CD20, Anti CD-3, AntiCD 52) o policlonales (timoglobulina y ATGAM)⁵⁻⁷. Los dos más empleados son timoglobulina y basiliximab.

- La Timoglobulina es un agente inmunosupresor policlonal que se ha desarrollado en suero de conejo.

- El Basiliximab es un antagonista de los receptores de Interleucina-2 (CD25).

La evaluación de las terapias de inducción requiere la consideración de los siguientes factores:

- La incidencia y severidad de la función retrasada o disfunción primaria del injerto.
- La incidencia de rechazo agudo.
- La incidencia, el tipo y severidad de las infecciones asociadas a la terapia inmunosupresora.
- La sobrevida del paciente e injerto.
- La morbilidad, en particular la duración de la hospitalización.
- Costo.
- La incidencia y tipo de tumores malignos a largo plazo durante el seguimiento.

Para decidir la aplicación y el tipo de terapia de inducción empleada debe dividirse a los pacientes en dos grupos de riesgo inmunológico: el grupo de riesgo estándar y el grupo de alto riesgo. La inmunosupresión más agresiva está justificada en pacientes con riesgo significativamente mayor de rechazo.

En las directrices de práctica clínica 2009 KDIGO, los factores de riesgo de rechazo agudo incluyen una o más de los siguientes puntos⁴:

- Aumento del número de incompatibilidades HLA.

- Donante joven y receptor de edad avanzada.
- Afroamericanos.
- Anticuerpos reactivos frente al panel (PRA) mayor que 0%.
- La presencia de anticuerpos donante-específicos.
- Incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO.
- El retraso de la función del injerto.
- El tiempo de isquemia fría superior a 24 horas.

En estos pacientes se sugieren el uso de agentes deplecionantes de linfocitos, que son potentes agentes inmunosupresores, en lugar de los anticuerpos contra el receptor de Interleucina-2.

En contraste, entre los pacientes con riesgo inmunológico estándar, las guías recomiendan el uso de anticuerpos dirigidos contra el receptor de interleucina-2, debido a que los metanálisis muestran una disminución en el riesgo de rechazo con estos agentes⁸.

Sin embargo hay evidencia sustancial de que timoglobulina es superior al placebo y a los anticuerpos contra el receptor de interleucina-2 tanto en pacientes de riesgo estándar como en los de alto riesgo inmunológico que reciben tratamientos inmunosupresores concurrentes.⁹⁻¹⁰ En este contexto, el empleo de timoglobulina se ha incrementado durante los últimos años.

Las excepciones a este enfoque son:

- Los pacientes que no toleran timoglobulina, tales como aquellos que presentan hipotensión, leucopenia y/o trombocitopenia, son candidatos basiliximab.
- Los receptores de trasplante renal de donante vivo, de raza blanca con haplotipos idénticos. No se administra la terapia con anticuerpos como parte del régimen de inducción en este grupo.
- Los receptores de un trasplante de riñón que tienen otro trasplante de órgano sólido funcionando, (hígado, pulmón o el corazón), debido a que ya se administra tratamiento inmunosupresores.

Aunque la administración de timoglobulina ofrece ventajas clínicas, incluso en grupos de bajo riesgo, las guías KDIGO actualmente recomiendan su uso principalmente para grupos de alto riesgo de rechazo del injerto.

La eficacia de basiliximab se demostró en un metanálisis que incluyó 38 ensayos con cerca de 5 000 pacientes, en los que se evaluó el impacto del tratamiento sobre la pérdida del injerto y el rechazo agudo⁵. De estos 38 ensayos, 14 de ellos con 2410 pacientes en los que se compararon los antagonistas de IL-2R contra el placebo. Los antagonistas del receptor de IL-2 redujeron la tasa de rechazo agudo a los seis meses de trasplante (RR 0,66, IC: 0,59 a 0,74) y un año (RR 0,67, IC 0,60 a 0,75), pero la incidencia de pérdida del injerto fue la misma. Sólo nueve ensayos con 778 pacientes analizaron la eficacia de los antagonistas del receptor de IL-2 en comparación con otro tratamiento de anticuerpos. Los anticuerpos diferentes a los anti-CD25, se asociaron con menor tasa de rechazo agudo comprobado por biopsia, menor desenlace combinado de pérdida del injerto y muerte, menor mortalidad por cualquier causa, y menor función retrasada del injerto. Sin embargo, un número significativamente menor de efectos adversos se observó con los antagonistas de IL-2R.^{9-10-11-12.}

La eficacia y seguridad de timoglobulina contra basiliximab fue evaluada en pacientes de alto riesgo en un estudio multicéntrico internacional aleatorizado prospectivo de 278 receptores de primer trasplante renal de donante fallecido en un curso de cinco días de timoglobulina (141 receptores) o dos dosis de basiliximab (137 receptores)⁹. Los receptores y los donantes fueron elegidos en base a las características que predicen un mayor riesgo para el desarrollo de rechazo o la función retardada del injerto.

A los pacientes en ambos grupos se les administró ciclosporina, mofetil micofenolato y prednisona así como profilaxis antiviral con ganciclovir. La variable desenlace primaria fue una combinación de rechazo agudo, retraso en

la función del aloinjerto, pérdida del injerto, y la muerte. En un año, los resultados observados fueron:

- No hubo diferencia entre timoglobulina y basiliximab en la incidencia de la variable desenlace compuesta: pérdida del injerto, la función del injerto tardío y la muerte.

- Timoglobulina se asoció con una tasa de rechazo agudo significativamente menor (16 vs 26%), y la incidencia de rechazo agudo que requiere tratamiento con anticuerpos (1,4% VS 8%).

- Aunque el evento adverso en general y tasas de eventos adversos graves fueron similares, timoglobulina se asoció con una mayor incidencia de la infección (86 vs 75%), pero una menor incidencia de la enfermedad por citomegalovirus (8% vs 18%). Así, aunque el objetivo primario de un año fue similar en ambos brazos, una incidencia significativamente menor de rechazo agudo se observó con timoglobulina.

A cinco años de seguimiento, la incidencia de rechazo agudo y la necesidad de tratamiento con anticuerpos se mantuvo por debajo entre los tratados con timoglobulina en comparación con basiliximab (16 vs 30% y 3 vs 12%, respectivamente).¹¹

Un análisis de subgrupo de un estudio aleatorizado y controlado de timoglobulina frente a basiliximab en pacientes de alto riesgo mostró que los receptores de riñones de pacientes normotensos, tratados con timoglobulina tenía menos rechazo agudo, menor pérdida del injerto y muerte que sus homólogos tratados con Basiliximab¹³.

En contraste, en otro estudio se encontró que basiliximab y timoglobulina fueron igualmente efectivos en los receptores de bajo riesgo sometidos a trasplante renal¹⁴. En un estudio de un año de 105 de estos pacientes, tratados tanto basiliximab y timoglobulina resultó similar en la supervivencia de los pacientes y la tasa de rechazo agudo. Sin embargo, basiliximab se asoció con una menor incidencia de efectos adversos, incluida la infección por citomegalovirus y

leucopenia. Los episodios de hipersensibilidad aguda y grave se han descrito entre los pacientes, ya sea inicialmente expuestos a Basiliximab o en casos de nueva exposición al fármaco después de varios meses.

En este contexto, las recomendaciones actuales son las siguientes:

- La administración de la terapia inmunosupresora de los trasplantados renales es necesaria en todos los casos (grado 1A). El régimen inmunosupresor óptimo no está claro.
- Entre los pacientes que reciben un trasplante renal, se recomienda la terapia de inducción, que consiste en un anticuerpo más tratamiento inmunosupresor estándar en lugar de la terapia inmunosupresora estándar solo (grado 1A). Los receptores raza caucásica con dos haplotipos idénticos aloinjertos de vida vinculadas por lo general no requieren tratamiento de inducción con la terapia de anticuerpos debido a la disminución del riesgo inmunológico del rechazo agudo. Los anticuerpos son timoglobulina, ATGAM, el alemtuzumab, OKT3, y dos de interleucina-2 anticuerpos contra el receptor: basiliximab y daclizumab.
- Entre los pacientes con mayor riesgo de rechazo, se recomienda la administración de timoglobulina en lugar de un antagonista del receptor de interleucina 2 (Grado 1B). Entre los pacientes que no están en mayor riesgo de rechazo, se aconseja la administración de timoglobulina en lugar de un antagonista del receptor de interleucina 2 (Grado 2B).
- Entre los pacientes en los que timoglobulina no pueden ser administrados, se recomienda la administración de un anticuerpo del receptor de la interleucina-2 (Grado 1B).

La mayor información sobre terapia de inducción proviene de trasplante renal de donante fallecido. En México, el 75% de los trasplantes renales son de donante vivo. No obstante, poco se ha publicado en población mexicana sobre la comparación entre basiliximab y timoglobulina como terapia de inducción. En este contexto, resulta de interés conocer cual es la experiencia de uno de los principales centros de trasplante en México con las dos terapia de inducción

más empleadas en la actualidad (basiliximab y timoglobulina) en trasplante renal de donante vivo.

OBJETIVO

Determinar la sobrevida de injerto y paciente, la incidencia de rechazo agudo y la sobrevida libre de rechazo agudo en trasplantados renales con dos tipos diferentes de terapia de inducción (basiliximab y timoglobulina).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en la base de datos y los expedientes clínicos de la Unidad de Trasplante Renal del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza. Se identificaron los receptores de trasplante renal entre enero de 2005 y junio de 2011. Fueron incluidos sólo los receptores de trasplante renal de donante vivo que recibieron terapia de inducción con basiliximab o timoglobulina. Se excluyeron a los trasplantados renales que recibieron inducción con daclizumab y a los que no recibieron terapia de inducción. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: 1) el grupo de inducción con basiliximab recibió 20mg a los días 0 y 4 de trasplante y 2) el grupo de inducción con timoglobulina fue tratado con 1 a 1.5mg/Kg/día a los días 0,1 y 2 del trasplante. Se analizó la sobrevida de paciente e injerto, la sobrevida del injerto libre de rechazo agudo y la incidencia de rechazo agudo como variables desenlace primarias. Como variables desenlace secundarias se analizaron la frecuencia de fibrosis intersticial con atrofia tubular (IF/TA) y la función renal (medida por creatinina sérica, depuración de creatinina calculada por fórmula de Cockcroft-Gault y tasa de filtrado glomerular calculada mediante la ecuación de MDRD. La sobrevida de paciente e injerto y la sobrevida del injerto libre de rechazo agudo fueron analizadas mediante el método de Kaplan-Meier. Se realizó comparación en la sobrevida de ambos grupos mediante log Rank test. La pérdida del injerto se definió como el inicio de terapia de reemplazo renal de forma definitiva (diálisis peritoneal, hemodiálisis o segundo trasplante) o la tasa de filtrado glomerular ≤ 15 mL/min calculado por la ecuación de MDRD. No se realizaron biopsias de protocolo, se realizaron por causa ante la sospecha de rechazo agudo. Para la clasificación de los hallazgos histológicos se empleó el esquema de Banff. Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar y las categóricas como frecuencias simples y proporciones.

Se realizó t de student para variables escalares o χ^2 en el caso de variables categóricas para determinar las diferencias entre ambos grupos. Fue considerado significativo un valor de $p < 0.005$.

RESULTADOS

Entre el 1º de enero de 2005 y el 30 de junio de 2011 se realizaron un total de 579 trasplantes renales (514 [88.8%] de donante vivo y 65 [11.2%] de donante fallecido). Fueron considerados para el estudio los trasplantados de donante vivo. Entre ellos, el 51.6% (265 pacientes) recibieron terapia de inducción con basiliximab, 11.5% (59 pacientes) recibieron declizumab, 6.0% (31 pacientes) recibieron timoglobulina y 30.9% (159 pacientes) no recibieron terapia de inducción. Se incluyeron para el análisis sólo los que recibieron basiliximab o timoglobulina. Las características clínicas y demográficas de los pacientes con ambas terapias de inducción se presentan en la tabla 2. La sobrevida del injerto en el grupo de inducción con timoglobulina fue de 96.8% a los 12 meses de trasplante y 91.7% en el grupo de inducción con basiliximab (figura 1). No obstante, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.330$). Tampoco se observó diferencia en la sobrevida libre de rechazo agudo, 90.3% en el grupo de timoglobulina y 89.1% en el grupo de basiliximab ($p=0.776$) [figura 2]. La supervivencia del paciente al año de trasplante no fue diferente entre ambos grupos, 96.8% y 94.0% respectivamente en los grupos de timoglobulina y basiliximab respectivamente ($p=0.534$) [figura 3].

La frecuencia de rechazo agudo en los pacientes que recibieron inducción con timoglobulina fue de 9.7% (3 casos). Por su parte, los pacientes que recibieron basiliximab tuvieron una frecuencia de rechazo agudo similar (10.9%, 29 pacientes). La diferencia entre ambos grupos no fue significativa ($p=0.830$). Sin embargo, el grupo de inducción con timoglobulina sólo presentó dos rechazos grado IA de Banff y un caso con cambios limítrofes. En contraste con el grupo de basiliximab en el que se observaron rechazos agudos grado II y III de Banff (Tabla 3).

La fibrosis intersticial con atrofia tubular fue más frecuente en el grupo de basiliximab (42 pacientes, 15.8%) en comparación con el grupo de

timoglobulina (2 pacientes, 6.5%). Sin embargo, la diferencia no alcanzo significancia estadística ($p=0.164$) debido probablemente a lo reducido del grupo de timoglobulina (Tabla 4).

Con respecto a la función renal, la creatinina sérica a los 12 meses de trasplante fue significativamente menor en el grupo de timoglobulina (1.25 ± 0.51 mg/dL) en comparación con la creatinina sérica en el grupo de basiliximab (1.44 ± 0.57 mg/dL) [$p=0.020$]. No obstante, no se observaron diferencias en la depuración de creatinina calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault o la tasa de filtrado glomerular calculada mediante la ecuación de MDRD (Tabla 5). El resto de las variables de laboratorio no fueron diferentes en ambos grupos como se observa en la tabla 6.

Con respecto a las infecciones asociadas a la inmunosupresión, la infección por citomegalovirus se observó en 13 (4.9%) casos en el grupo de basiliximab y 1 caso (3.2%) en el grupo de la timoglobulina. Todos los pacientes con timoglobulina recibieron terapia profiláctica con valganciclovir. Las tuberculosis fue más frecuente en el grupo de timoglobulina (9.1%, 2 casos) en contraste con el grupo de basiliximab (3%, 5 casos).

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de nuestro estudio se pueden resumir de la siguiente forma: 1) La sobrevida de paciente e injerto fue similar con ambos tipos de inducción, 2) La incidencia de rechazo agudo fue similar en ambos grupos; no obstante, la severidad del rechazo fue mayor en el grupo de basiliximab; en tanto que la sobrevida del injerto libre de rechazo agudo no fue diferente entre los grupos de basiliximab y timoglobulina, 3) La incidencia de fibrosis intersticial con atrofia tubular fue menor en el grupo de inducción con timoglobulina, y 4) La creatinina sérica fue significativamente menor a los 12 meses de trasplante en el grupo de timoglobulina.

Al año de trasplante, la sobrevida de paciente e injerto fue similar en los grupos de inducción con basiliximab y timoglobulina. Nuestros resultados son similares a los reportados por Brennan y colaboradores⁹. No obstante, el tipo de trasplante en nuestro estudio fue de donante vivo, en contraste con el estudio de Brennan en el que sólo se incluyeron trasplantados de renales de donante fallecido. Mourad y colaboradores tampoco encontraron diferencias en la supervivencia del paciente y la tasa de rechazo agudo¹⁴. En contraste, nuestros resultados difieren de lo informado por Hardinger y colaboradores, debido a que ellos si encontraron menor pérdida del injerto, menor incidencia de rechazo agudo y mejor sobrevida del paciente en un grupo de trasplantados renales de alto riesgo que recibieron timoglobulina en comparación con el grupo tratado con basiliximab¹³.

Nuestros resultados muestran una incidencia baja de rechazo agudo al compararlos con otros estudios⁹; este resultado se explica por el hecho de que nuestra serie es de trasplante renal de donante vivo a diferencia de otras series en donde se analizaron datos de trasplante renal de donante fallecido⁹; ya es un hecho demostrado que la incidencia de rechazo agudo es mayor en el trasplante renal de donante fallecido. La tasa de rechazo agudo no fue diferente

en los grupos de timoglobulina y basiliximab en nuestro estudio, resultados similares fueron reportados por Mourad y colaboradores¹⁴. Sin embargo, difieren de otras series en las cuales si se ha demostrado menor incidencia de rechazo agudo^{9,10,11}. La severidad del rechazo agudo y la necesidad de tratamiento con anticuerpos fue menor en el grupo de timoglobulina corroborando lo publicado por otros grupos^{9,11,13}.

Como hallazgo complementario, la incidencia de fibrosis intersticial con atrofia tubular fue menor en el grupo de inducción con timoglobulina (6.5%) en comparación con el grupo de basiliximab (15.8%). La explicación podría ser que la timoglobulina favorece menor contribución de los factores inmunológicos al daño crónico del injerto. No obstante, se requiere de estudios con mayor tiempo de seguimiento para soportar este hallazgo.

La creatinina sérica fue significativamente menor a los 12 meses de trasplante en el grupo de timoglobulina. Sin embargo, la depuración de creatinina calculada por la fórmula de Cockcroft-Gault y la tasa de filtrado glomerular calculada por la ecuación de MDRD.

Nuestro estudio tiene como limitaciones el ser retrospectivo, el corto periodo de seguimiento y el reducido número de pacientes que recibió inducción con timoglobulina. Se requiere incrementar el número de pacientes con timoglobulina y extender el seguimiento para corroborar nuestros resultados.

CONCLUSIONES

La sobrevida de paciente e injerto fueron similares en los grupos de inducción con basiliximab y timoglobulina. No hubo diferencia en la tasa de rechazo agudo entre ambos tipos de inducción. No obstante, la severidad del rechazo agudo fue mayor en el grupo de basiliximab. La sobrevida libre de rechazo agudo fue similar en ambos grupos. La creatinina sérica fue significativamente menor a los 12 meses de trasplante en el grupo de inducción con timoglobulina. No obstante, la depuración de creatinina y la tasa de filtrado glomerular calculadas no fueron diferentes entre ambos grupos.

REFERENCIAS

- ¹ Álvarez-Amador L, Infante–Sierra H, Muro-Cruz D, Arce-Salinas A. Prevention of acute rejection in kidney transplantation of high risk: efficacy of Basiliximab: comparative study of the cohort in the Hospital Central Sur de Petroleos Mexicanos: preliminary report. *Nefrología Mexicana* 2001;22:83-88.
- ² Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D, for the Thymoglobulin Induction Study Group Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1967-77.
- ³ Kahan BD. Individuality: the barrier to optimal immunosuppression. *Nat Rev Immunol* 2003;3:831.
- ⁴ KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1.
- ⁵ Webster AC, Playford EG, Higgins G, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2004;77:166.
- ⁶ Szczech LA, Berlin JA, Feldman HI. The effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograft survival. A meta-analysis of individual patient-level data. Anti-Lymphocyte Antibody Induction Therapy Study Group. *Ann Intern Med* 1998;128:817.
- ⁷ Szczech LA, Berlin JA, Feldman HI. The effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograft survival. A meta-analysis of individual patient-level data. Anti-Lymphocyte Antibody Induction Therapy Study Group. *Ann Intern Med* 1998;128:817
- ⁸ Webster AC, Ruster LP, McGee R, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD003897.
- ⁹ Brennan DC, Daller JA, Lake KD, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1967.

-
- ¹⁰ Wiland AM, Fink JC, Weir MR, et al. Should living-unrelated renal transplant recipients receive antibody induction? Results of a clinical experience trial. *Transplantation* 2004;77:422.
- ¹¹ Brennan DC, Schnitzler MA. Long-term results of rabbit antithymocyte globulin and basiliximab induction. *N Engl J Med* 2008; 359:1736
- ¹² Willoughby LM, Schnitzler MA, Brennan DC, et al. Early outcomes of thymoglobulin and basiliximab induction in kidney transplantation: application of statistical approaches to reduce bias in observational comparisons. *Transplantation* 2009;87:1520.
- ¹³ Hardinger KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Rabbit antithymocyte globulin is more beneficial in standard kidney than in extended donor recipients. *Transplantation* 2009;87:1372.
- ¹⁴ Mourad G, Rostaing L, Legendre C, et al. Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2004;78:584.

APÉNDICES

Tabla 1. Características clínicas y demográficas.

	Total n=296 Media ± DE	Basiliximab n= 265 Media ± DE	Timoglobulina n= 31 Media ± DE	p
Edad Receptor	26.90 ± 09.00	26.15 ± 08.67	33.29 ± 09.31	0.001
Peso (Kg)	59.71 ± 11.21	59.28 ± 11.15	63.48 ± 11.26	0.306
Talla (m)	1.62 ± 00.09	1.62 ± 00.09	1.63 ± 00.07	0.431
Indice de Masa Corporal	22.57 ± 03.39	22.43 ± 03.32	23.91 ± 03.83	0.120
Tiempo en diálisis (meses)	25.72 ± 15.64	25.86 ± 15.05	24.50 ± 20.34	0.289
Edad Donador (años)	40.85 ± 10,12	41.04 ± 10.08	39.23 ± 10.48	0.704
	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	
Género				
Masculino	182 (61.5)	163 (61.5)	19 (61.3)	0.218
Femenino	114 (38.5)	102 (38.5)	12 (38.7)	0.218
Etiología de la IRC				
Desconocida	254 (85.8)	230 (86.8)	24 (77.4)	0.148
Glomerulopatías	18 (6.1)	15 (5.7)	3 (9.7)	ns
Preclampsia	7 (2.4)	6 (2.3)	1 (3.2)	ns
Hipertensión Arterial Sistémica	4 (1.4)	4 (1.5)	0 (0.0)	ns
Diabetes Mellitus	2 (0.7)	2 (0.8)	0 (0.0)	ns
Lupus Eritematoso Sistémico	5 (1.7)	3 (1.1)	2 (6.5)	ns
Uropatía Obstructiva	2 (0.7)	2 (0.8)	0 (0.0)	ns
Otros	4 (1.4)	3 (1.1)	1 (3.2)	ns
Inmunosupresores				
PDN-MMF-CsA	157 (53.2)	153 (57.7)	4 (13.3)	<0.0001
PDN-MMF-TAC	102 (34.6)	76 (28.7)	26 (86.7)	<0.0001
PDN-AZA-CsA	32 (10.8)	32 (12.1)	0 (00.0)	<0.0001
PDN-AZA-TAC	4 (1.4)	4 (1.5)	0 (00.0)	ns

DE: desviación estándar, Kg: kilogramos, m: metros, IRC: insuficiencia renal crónica, ns: no significativa, PDN: prednisona, MMF: micofenolato mofetilo, CsA: ciclosporina A, AZA: azatioprina.

Tabla 2. Rechazo agudo de acuerdo al tipo de inducción empleado

	Total n=296 Frecuencia (%)	Basiliximab n= 265 Frecuencia (%)	Timoglobulina n= 31 Frecuencia (%)	<i>p</i>
Sin rechazo agudo	259 (87.5)	231 (87.2)	28 (90.3)	ns
Cambios limítrofes sospechoso de rechazo agudo	10 (3.4)	9 (3.4)	1 (3.2)	ns
Rechazo Agudo grado IA	12 (4.1)	10 (3.8)	2 (6.5)	ns
Rechazo Agudo grado IB	7 (2.4)	7 (2.6)	0 (0.0)	ns
Rechazo Agudo grado IIA	5 (1.7)	5 (1.9)	0 (0.0)	ns
Rechazo Agudo grado IIB	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	ns
Rechazo Agudo grado III	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	ns
Rechazo Agudo No clasificable	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	ns

ns: no significativa

Tabla 3. Fibrosis Intersticial y Atrofia Tubular de acuerdo al tipo de inducción empleado

	Total n=296 Frecuencia (%)	Basiliximab n= 265 Frecuencia (%)	Timoglobulina n= 31 Frecuencia (%)	<i>p</i>
Sin IFTA	252 (85.1)	223 (84.2)	29 (93.5)	ns
IFTA grado I	21 (7.1)	20 (7.5)	1 (3.2)	ns
IFTA grado II	11 (3.7)	11 (4.2)	0 (0.0)	ns
IFTA grado III	6 (2.0)	6 (2.3)	0 (0.0)	ns
No clasificable	6 (2.0)	5 (1.9)	1 (3.2)	ns

ns: no significativa

Tabla 4. Función renal de acuerdo a la terapia de inducción empleada

	Total n=296 Media ± DE	Basiliximab n= 265 Media ± DE	Timoglobulina n= 31 Media ± DE	p
Creatinina sérica basal	13.18 ± 4.39	13.26 ± 4.33	12.46 ± 4.88	0.094
Creatinina sérica al egreso	1.59 ± 4.80	1.64 ± 5.07	1.21 ± 0.68	0.619
Creatinina sérica mes 1	1.40 ± 1.01	1.38 ± 0.92	1.52 ± 1.65	0.708
Creatinina sérica mes 3	1.37 ± 0.60	1.39 ± 0.62	1.24 ± 0.41	0.131
Creatinina sérica mes 6	1.38 ± 0.50	1.38 ± 0.50	1.34 ± 0.58	0.850
Creatinina sérica mes 12	1.42 ± 0.57	1.44 ± 0.57	1.25 ± 0.51	0.020
DepCr (Crockcoft-Gault) basal	7.87 ± 3.48	7.76 ± 3.35	8.90 ± 25.98	0.095
DepCr (Crockcoft-Gault) egreso	77.00 ± 26.25	75.83 ± 25.98	87.21 ± 26.91	0.359
DepCr (Crockcoft-Gault) mes 1	72.56 ± 22.64	71.68 ± 21.91	80.74 ± 27.56	0.382
DepCr (Crockcoft-Gault) mes 3	71.54 ± 23.31	70.48 ± 22.82	81.68 ± 25.95	0.238
DepCr (Crockcoft-Gault) mes 6	71.15 ± 23.06	70.64 ± 22.94	75.60 ± 24.06	0.859
DepCr (Crockcoft-Gault) mes 12	70.45 ± 22.75	69.24 ± 22.66	81.88 ± 20.79	0.100
DepCr (MDRD) basal	5.23 ± 2.71	5.18 ± 2.67	5.63 ± 3.08	0.123
DepCr (MDRD) egreso	76.57 ± 27.37	76.40 ± 27.87	78.07 ± 23.04	0.952
DepCr (MDRD) mes 1	71.06 ± 22.44	71.06 ± 22.16	71.10 ± 25.31	0.845
DepCr (MDRD) mes 3	69.86 ± 22.77	69.69 ± 23.07	71.42 ± 20.03	0.646
DepCr (MDRD) mes 6	68.59 ± 24.60	68.71 ± 24.72	67.62 ± 23.94	0.719
DepCr (MDRD) mes 12	66.37 ± 66.37	65.89 ± 21.68	70.73 ± 16.53	0.086

DE: desviación estándar, DepCr: depuración de creatinina, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

Tabla 5. Modificaciones de laboratorio de acuerdo a la terapia de inducción empleada

	Total n=296 Media ± DE	Basiliximab n= 265 Media ± DE	Timoglobulina n= 31 Media ± DE	p
Glucosa sérica basal	93.00 ± 18.75	93.27 ± 19.33	90.71± 12.84	0.942
Glucosa sérica al egreso	94.72 ± 27.77	94.22 ± 27.50	99.00 ± 30.21	0.167
Glucosa sérica mes 1	92.41 ± 27.14	91.09 ± 22.09	104.10 ± 53.57	0.233
Glucosa sérica mes 3	91.07 ± 22.99	90.44 ± 20.87	96.62 ± 36.77	0.194
Glucosa sérica mes 6	88.95 ± 19.43	88.81 ± 19.93	90.07 ± 14.90	0.996
Glucosa sérica mes 12	88.29 ± 17.11	88.25 ± 17.31	88.64 ± 15.53	0.938
Ácido úrico basal	6.60 ± 3.35	6.57 ± 3.49	6.86 ± 1.93	0.870
Ácido úrico al egreso	4.52 ± 1.77	4.57 ± 1.81	4.14 ± 1.41	0.385
Ácido úrico mes 1	5.84 ± 5.68	5.91 ± 5.96	5.16 ± 1.47	0.291
Ácido úrico mes 3	6.26 ± 1.90	6.33 ± 1.92	5.60 ± 1.66	0.037
Ácido úrico mes 6	6.66 ± 1.76	6.71 ± 1.76	6.27 ± 1.78	0.745
Ácido úrico mes 12	6.90 ± 5.63	7.02 ± 5.92	5.87 ± 1.70	0.017
Colesterol total basal	173.48 ± 41.22	171.17 ± 39.24	192.06 ± 51.73	0.021
Colesterol total al egreso	157.92 ± 37.91	157.20 ± 38.63	163.59 ± 31.79	0.308
Colesterol total mes 1	204.75 ± 52.42	204.92 ± 52.71	203.21 ± 50.60	0.854
Colesterol total mes 3	194.78 ± 48.29	194.10 ± 48.27	200.59 ± 48.91	0.565
Colesterol total mes 6	193.58 ± 44.87	194.05 ± 44.36	189.79 ± 49.51	0.826
Colesterol total mes 12	199.75 ± 155.8	189.85 ± 45.94	288.00 ± 468.24	0.338
Triglicéridos basales	176.46 ± 104.79	177.26 ± 106.76	170.13 ± 89.15	0.810
Triglicéridos al egreso	177.33 ± 99.09	177.34 ± 94.68	177.22 ± 130.77	0.733
Triglicéridos mes 1	203.60 ± 83.10	201.21 ± 80.19	225.37 ± 105.35	0.375
Triglicéridos mes 3	197.79 ± 87.07	196.58 ± 86.46	208.17 ± 93.15	0.479
Triglicéridos mes 6	191.03 ± 86.34	188.29 ± 82.26	213.14 ± 113.47	0.119
Triglicéridos mes 12	172.25 ± 74.68	172.10 ± 74.21	173.54 ± 80.36	0.937
Hemoglobina basal	10.07 ± 2.24	10.10 ± 2.25	9.75 ± 2.23	0.848
Hemoglobina al egreso	10.01 ± 1.91	9.98 ± 1.94	10.27 ± 1.67	0.345
Hemoglobina mes 1	12.66 ± 2.29	12.68 ± 2.26	12.46 ± 2.54	0.222
Hemoglobina mes 3	14.00 ± 2.43	13.93 ± 2.44	14.62 ± 2.22	0.369
Hemoglobina mes 6	14.64 ± 2.29	14.64 ± 2.28	14.62 ± 2.40	0.354
Hemoglobina mes 12	14.53 ± 2.75	14.46 ± 2.79	15.17 ± 2.22	0.704

DE: desviación estándar.

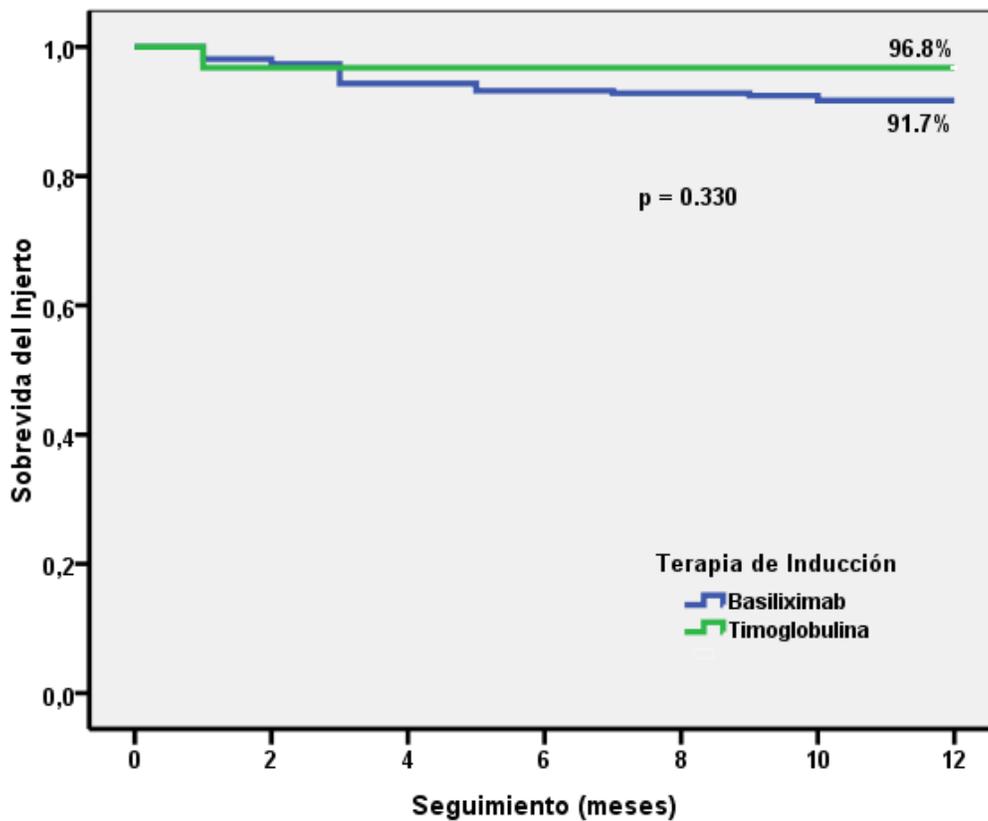


Grafico 1. Sobrevida del injerto (no censurada) de acuerdo a la terapia de inducción empleada.

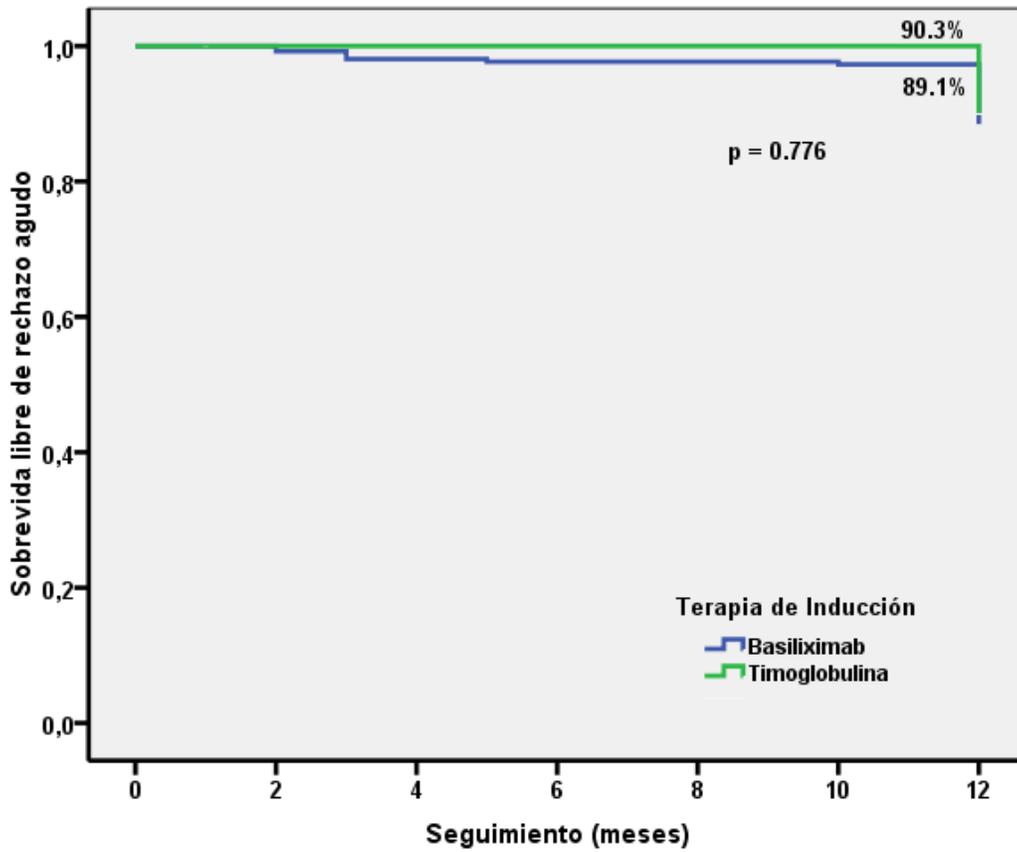


Grafico 2. Sobrevida del injerto libre de rechazo agudo (no censurada) de acuerdo a la terapia de inducción empleada.

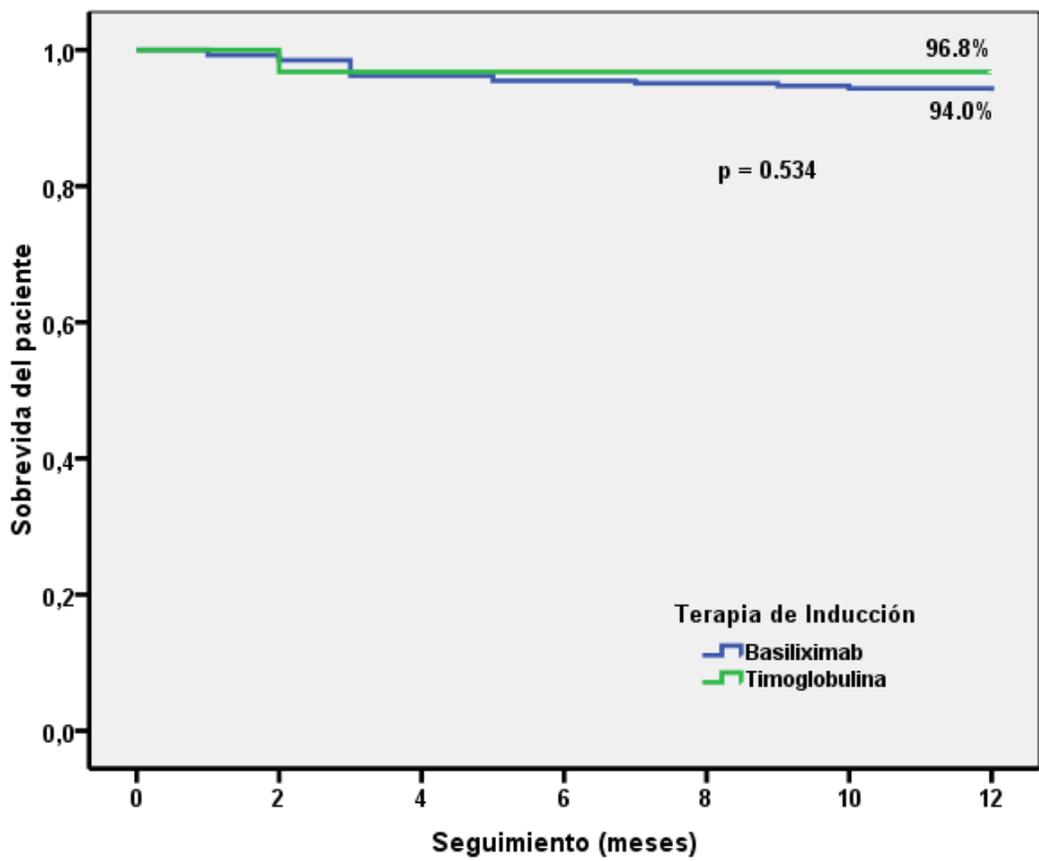


Grafico 3. Sobrevida del paciente (no censurada) de acuerdo a la terapia de inducción empleada.