



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

NEFROLOGIA PEDIATRICA

*COMPARACION DE LA INDUCCION CON BASILIXIMAB Y TIMOGLOBULINA
EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL PEDIATRICO DE DONANTE
CON MUERTE ENCEFALICA*

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN:
NEFROLOGIA PEDIATRIA**

PRESENTA

José Rubén Serrano Ramírez
Residente de nefrología pediátrica

TUTOR DE TESIS

Dr. Germán Patiño García
Jefe de Servicio Nefrología y Urología
CMNO UMAE Hospital de Pediatría, Guadalajara, Jalisco

MEXICO, D.F. Marzo 2013



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.



DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS
UNIDAD DE ATENCION MEDICA
COORDINACION DE UNIDADES MEDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
U.M.A.E. PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL OCCIDENTE
GUADALAJARA, JALISCO

DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

No. DE AUTORIZACION DEL COMITE LOCAL DE INVESTIGACION:
2013 - 1302 - 012

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el
aval de su Director de tesis para obtener el grado de especialista en:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO:

JOSÉ RUBÉN SERRANO RAMÍREZ

**“COMPARACIÓN DE LA INDUCCIÓN CON BASILIXIMAB Y
TIMOGLOBULINA EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL
PEDIÁTRICO DE DONANTE CON MUERTE ENCEFALICA”**

DIRECTOR DE TESIS:
Dr. GERMÁN PATIÑO GARCÍA

DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD:
Dr. JOSÉ ALBERTO TLACUILO PARRA

Guadalajara, Jalisco, Febrero 2013

Dedicatoria

A mi abuelito que en paz descanse, que me dio todo su cariño y apoyo, y hasta el último momento me motivo a seguir adelante. A mis padres por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

Agradecimiento:

A: Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A mis padres y a mis hermanos por siempre estar conmigo, a mi sobrina Denisse por su alegría infinita que contagia a todos. A mis compañeros que ante todo nos mantuvimos unidos, todos con el mismo fin, la salud de los niños.

A los Drs. Germán Patiño, Gustavo Pérez por su apoyo en la elaboración de esta tesis, así como a todas sus enseñanzas durante mis estudios, a el Dr. Juan Carlos Barrera por asesorarme en la metodología y el análisis estadístico de esta tesis. A la Dra. Santa Ramírez, la Dra. Elvira Torres, el Dr. Alejandro Cabrera, la Dra. Soledad Zarate, la Dra. Adriana de la Torre, el Dr. Víctor Cota, la Dra. Yuridia Plascencia por impulsar el desarrollo de mi formación profesional, a nuestra maestra titular, la Dra. Araceli Cisneros por su gran apoyo y motivación, a todos nuestros médicos adscritos que nos hicieron sentir como en casa desde un inicio.

TITULO

***COMPARACION DE LA INDUCCION CON BASILIXIMAB Y TIMOGLOBULINA
EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL PEDIATRICO DE DONANTE
CON MUERTE ENCEFALICA***

INDICE

	PAGINAS
I. AUTORIZACION DE IMPRESIÓN	1
II. DEDICATORIA	2
III. AGRADECIMIENTO	3
1. TITULO	4
2. INDICE	5
3. AUTORES	6
4. RESUMEN	7
5. ANTECEDENTES	8
5.1 Marco teórico	
6. JUSTIFICACION	24
7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
8. OBJETIVOS	29
8.1 General	
8.2 Específicos	
8.3 HIPOTESIS DE TRABAJO	29
9. MATERIAL Y METODOS	
9.1 Diseño	30
9.2 Universo	
9.3 Muestra	
9.4 Criterios de selección	31
9.4.1 Inclusión	
9.4.2 No Inclusión	
9.5 Definiciones operacionales	32
9.6 Estrategia de trabajo	42
9.6.1 Método e instrumento de recolección de la información	
9.6.2 Procedimiento de recolección de la información	
9.6.3 Base de datos y análisis computacionales	
9.7 Recursos	43
9.8 Aspectos éticos	44
10. RESULTADOS	45
11. DISCUSION	59
12. CONCLUSIONES	63
13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	64
14. ANEXOS	
14.1 Hoja de recolección de datos	67
14.2 Cronograma	69

N o m b r e	A d s c r i p c i ó n
Dr. José Rubén Serrano Ramírez	Residente de Nefrología Pediatría. U M A E Hospital de Pediatría C M N O . Instituto Mexicano del Seguro Social. Belisario D o m í n g u e z 7 3 5 , S e c t o r L i b e r t a d . G u a d a l a j a r a , J a l i s c o , M é x i c o . Teléfono: cel. 4646533062 Correo electrónico: jrubensr2000@ yahoo.com .m x
Dr. Germán Patiño García	Jefe de Servicio de Nefrología Pediátrica. U M A E Hospital de Pediatría C M N O . Instituto Mexicano del Seguro Social. Belisario D o m í n g u e z 7 3 5 , S e c t o r L i b e r t a d . G u a d a l a j a r a , J a l i s c o , M é x i c o . Teléfono: cel. 3311701715 Correo electrónico: gpatino@ hotm ail.com

RESUMEN

INTRODUCCION: La inducción de la inmunosupresión reduce la frecuencia de rechazo agudo y retardo en la función del injerto, la timoglobulina (anticuerpo policlonal) y el basiliximab (anticuerpo monoclonal anti-CD25), son los que se utilizan principalmente.

OBJETIVO: Comparar la inducción con basiliximab y timoglobulina en receptores de trasplante renal pediátrico de donante con muerte encefálica.

MATERIAL Y METODOS: Se analizó un total de 20 pacientes pediátricos trasplantados de donador con muerte encefálica, en el periodo comprendido entre el 01 de Mayo de 2010 al 01 de Diciembre del 2011, realizados en el IMSS, CMNO, Hospital de Pediatría, a los que se les aplicó basiliximab o timoglobulina como parte de la inducción de la inmunosupresión. Las características de los pacientes y del donador en ambos grupos fueron similares. Se comparó la evolución de los pacientes a 12 meses, para determinar las principales complicaciones, la presentación de rechazo, el retardo en la función del injerto, la pérdida de la función, además de factores asociada a la misma.

RESULTADOS. La presentación de rechazo fue igual para los 2 grupos, aunque el número de rechazos que presentó el grupo de basiliximab fue mayor, 2.5 vs 1.5 en comparación con el de timoglobulina (p 0.063). Los estudios de función renal (creatinina sérica y proteinuria) no presentaron diferencias entre ambos grupos. El retardo en la función del injerto fue más frecuente para el grupo de timoglobulina (p 0.063), se observó un menor número de días tras la recuperación de la función en el mismo grupo (p 0.074). En el grupo manejado con basiliximab 5 de 10 pacientes presentó un riesgo alto para desarrollar infección por CMV (p 0.319), solo se presentó infección en 1 paciente de cada grupo (p 1.0)

CONCLUSIONES: En el presente estudio no observamos diferencia en cuanto a número de rechazos, pérdida del injerto o recuperación de la función en ambos grupos, la principal complicación observada fue la infección de origen bacteriano en ambos grupos, no se encontró diferencia para ninguno de los 2 grupos. La sobrevida del paciente y del injerto fue similar en ambos grupos.

M A R C O T E O R I C O

El trasplante renal es considerado el tratamiento de elección en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal debido a su clara ventaja en comparación con otras formas de terapia sustitutiva, tanto en la calidad de vida como en la reinstalación a la vida productiva de los pacientes. La historia del trasplante renal se remonta a principios del siglo XX cuando luego de múltiples intentos experimentales en animales, Medawar en 1940 expuso su hipótesis según la cual el resultado de un trasplante de tejido o de órgano depende del fenómeno inmunitario, es decir, de una reacción biológica que se caracteriza por la presencia de un antígeno capaz de provocar en el organismo la aparición de un anticuerpo.(1)

El primer trasplante renal realizado con éxito tuvo lugar en el año 1954 por el grupo de Joseph Murray, posteriormente ganador del premio Nobel de Medicina. Se trató de un trasplante renal de donante vivo realizado entre gemelos univitelinos, que solventó el principal obstáculo que había justificado el fracaso de trasplantes realizados con anterioridad: la disparidad HLA entre donante y receptor y el deterioro y pérdida posterior del injerto por una agresión inmunológica aguda. Este primer trasplante renal ya puso de manifiesto una de las peculiaridades del trasplante de vivo: la frecuente relación genética entre donante y receptor, que favorece la compatibilidad antigénica. En los primeros años del trasplante, la donación de vivo fue la principal fuente de órganos. La descripción de la muerte encefálica y la amplia aceptación de sus criterios diagnósticos permitieron que la donación en muerte encefálica se constituyera en su principal origen en los países occidentales. Por el contrario, en países con determinados marcos culturales, religiosos, socioeconómicos e incluso legales, en los que el establecimiento de programas de donación con donante fallecido resulta muy complejo, la donación de vivo ha continuado siendo la principal fuente. (2)

Los avances quirúrgicos y médicos, así como el desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores hacen posible en muchos centros llevar a cabo el trasplante renal de forma exitosa (1).

El espectacular avance observado en los últimos años en los resultados del trasplante de órganos sólidos (riñón, hígado, corazón) ha sido fundamentalmente, al control del rechazo agudo. El rechazo agudo es uno de los principales factores determinantes de los resultados del trasplante de órganos, condicionando su desarrollo la aparición de disfunción crónica especialmente en trasplante renal, cardíaco, que constituye la causa principal de fracaso del injerto a largo plazo. La introducción de los nuevos fármacos inmunosupresores ha permitido disminuir de manera significativa la incidencia de rechazo agudo, desde el 80% en la era de la azatioprina hasta el 10 al 20% en la actualidad. Este descenso en la incidencia de rechazo se acompaña, además, de una disminución considerable de la morbimortalidad asociada al tratamiento inmunosupresor, al ser esta mucho más selectiva y eficaz, con lo cual se evitan muchos tratamientos indiscriminados por rechazo agudo. (3)

Las lesiones intracelulares del trasplante renal comprende 3 fases patológicas: isquemia caliente, isquemia fría y trastornos por reperfusión sanguínea:

Isquemia caliente: La necesidad de suspender la irrigación renal durante la nefrectomía, inicia el periodo de mayor riesgo para el injerto en vías de trasplante: la anoxia tisular no es inocua y produce un cambio metabólico brusco en las células renales, con paso del metabolismo aerobio al anaerobio con producción de acidosis metabólica, que bloquea de inmediato enzimas intracelulares y factores de supervivencia celular y de crecimiento. Isquemia fría: El descenso en la temperatura celular, sin llegar a la congelación, reduce las necesidades de oxígeno y nutrientes por los tejidos renales. Sin embargo, la respuesta inmunológica del daño celular no se ha detenido: mediante Biopsia renal percutánea en el injerto frío, se ha detectado expresión en las membranas celulares endoteliales, de moléculas aumentadas de HLA I y II, sean adheridas a la célula, o libres en forma soluble, quizá por exocitosis celular. (4)

Proceso de reperfusión sanguínea El regreso del flujo sanguíneo al riñón isquémico puede exacerbar el daño tisular previo o hacer aparecer nuevas lesiones secundarias al contacto de las células renales con los inmunocitos del receptor con evolución, muchas veces silenciosa, hacia el Rechazo Agudo o hacia el Rechazo Crónico. Lo más importante es la generación de moléculas de oxígeno reactivo (ROS) en el tejido isquémico endotelial. (4)

Complicaciones

El Trasplante renal requiere un seguimiento cuidadoso inicialmente en Unidad de Cuidados Intensivos o Unidad de Trasplante y posteriormente en consulta externa. Durante el seguimiento pueden surgir diversas complicaciones quirúrgicas o médicas, algunas precoces y otras tardías. Hasta un 25-50% de los trasplantes renales presentan disfunción inicial del injerto con oliguria o anuria sobre todo por necrosis tubular aguda. Se trata de una complicación más frecuente en pacientes de alto riesgo inmunológico y en los que reciben un injerto de donante añoso sobre todo si el trasplante se ha recibido en condiciones de hipotensión y si han tenido un tiempo de isquemia fría y de anastomosis vascular prolongados. (5)

Los pacientes con función renal retrasada tienen un riesgo de pérdida de injerto un 41% mayor que los que tienen función renal inmediata, y este riesgo es superior en el primer año de trasplante y en los estudios publicados después del año 2000. Los pacientes con función renal retrasada tienen, además, un 38% de riesgo de rechazo agudo. No se ha encontrado diferencia en la supervivencia de los injertos renales ni de los pacientes. (6)

La ausencia de función del Trasplante Renal en las primeras horas tras la cirugía, a pesar de una adecuada hidratación del receptor, es usualmente diagnóstica de Necrosis Tubular Aguda si se han descartado causas obstructivas o vasculares. Habitualmente se resuelve en días, pero si la oliguria persiste en la segunda semana postrasplante se debe realizar una biopsia para descartar rechazo agudo o nefrotoxicidad por anticalcineurínicos. El rechazo es la principal complicación tras el Trasplante renal. Se presenta en un 50% de trasplantes con injertos procedentes de donante vivo y hasta en 65%

aproximadamente con injertos de donador de muerte encefálica. Se puede clasificar en:

Rechazo Hiperagudo: ocurre en las 48 h tras la vascularización del injerto y obliga a su extirpación. Se caracteriza por trombosis intravascular iniciada por los anticuerpos citotóxicos preformados dirigidos contra antígenos endoteliales del donante. Con la prueba cruzada que se realiza actualmente pretrasplante la incidencia ha disminuido hasta ser de 0.1 - 1% .

El rechazo agudo acelerado es muy parecido al hiperagudo, pero aparece en la primera semana postrasplante, obligando igualmente a realizar la trasplantectomía.

El rechazo agudo: a pesar de las nuevas terapias inmunosupresoras el rechazo agudo sigue siendo una causa frecuente de pérdida del injerto en el primer año postrasplante con una incidencia de 15-25% . Es además el principal factor predictivo del desarrollo de disfunción crónica del injerto. El rechazo agudo del trasplante renal es un fenómeno complejo, caracterizado por un trastorno en el injerto renal de índole funcional y estructural, que se presenta generalmente como la consecuencia de una respuesta inmune activa del receptor del trasplante. Ocurre generalmente en los tres primeros meses del Trasplante Renal, pero puede aparecer posteriormente (Rechazo Agudo tardío). La biopsia es esencial para un diagnóstico correcto (clasificación de Banff) (5)

La mayor parte de los estudios a largo plazo del Trasplante Renal, muestran mayor supervivencia en los receptores de Donador Vivo Relacionado que de Donador de Muerte Encefálica. El trasplante renal de donante vivo ofrece mejores resultados que el trasplante renal de donante cadáver. Esta afirmación ha sido recogida ampliamente por la literatura médica, especialmente por la que se basa en los grandes registros de pacientes. En el estudio europeo, Opelz y cols.1 (Collaborative Transplant Study) llegan a la conclusión de que la mayor supervivencia de los injertos renales se consigue con los gemelos univitelinos, seguido del donante vivo haploidéntico y finalmente la peor supervivencia se consigue con el trasplante renal de donante con muerte encefálica.(7)

En un estudio español, L. Guirado y cols concluyen que, una vez ajustado el análisis por los diferentes factores que intervienen en la supervivencia del paciente y del injerto, no existen diferencias en los resultados obtenidos por los dos tratamientos, ya que los mejores resultados del Trasplante Renal de donador vivo son debidos a factores como la menor edad del receptor y el Trasplante Renal anticipado que, permiten mejorar las expectativas de supervivencia y funcionamiento del Trasplante Renal. Además la realización de Trasplante Renal de donador vivo, permite reducir las listas de espera globales de Trasplante Renal con la consecuente mejora de resultados globales. (8)

Pocos protocolos de inmunosupresión han sido rigurosamente probados en el ámbito del trasplante renal de alto riesgo. Las dos principales categorías de riesgo en cuenta en los ensayos son aquellos que confieren un mayor riesgo de la función renal, por lo general realizadas por los órganos de los donantes, y los protocolos definidos por el riesgo creciente de una insuficiencia inmunológica, determinada sobre todo por características de los receptores. Los protocolos estudiados generalmente implican la reducción o la evitación de fármacos nefrotóxicos en el primer caso y el uso de los linfocitos que agotan los agentes en el caso de aumento de riesgo inmunológico. En ambos casos, aceptables resultados a corto plazo han sido logrados. Sin embargo, a largo plazo los resultados de los trasplantes de alto riesgo definidos ya sea por factores del donante o el receptor aún no se han reportado. (9)

Tras el trasplante renal, es fundamental conseguir un equilibrio entre el efecto inmunosupresor de los fármacos y la respuesta inmunológica del huésped con el fin de evitar las infecciones oportunistas. Por tanto, antes de administrar una terapia inmunosupresora es necesario valorar su eficacia y potencial toxicidad, así como individualizar en ciertos casos el tratamiento. Con todo, no hay consenso universal sobre el mejor régimen inmunosupresor que utilizar. (10)

Anticuerpos antilinfocitarios son productos biológicos dirigidos contra proteínas de superficie de la membrana linfocitaria. Se distinguen dos tipos, las globulinas antilinfocitarias policlonales o anticuerpos policlonales, que reaccionan de manera simultánea con diversas proteínas de la membrana del

linfocito, y los anticuerpos monoclonales, dirigidos contra dianas específicas de la propia membrana linfocitaria. Se emplean como pauta de inducción en la prevención del rechazo del injerto o bien en el tratamiento del rechazo agudo grave, incluidos los resistentes a corticosteroides o recidivantes. Anticuerpos policlonales se obtienen tras inmunización del caballo o, más comúnmente, el conejo con células tímicas o linfoblastos. A partir del suero se consigue un preparado rico en IgG, purificado para eliminar anticuerpos con reacción cruzada frente a plaquetas, neutrófilos o hematíes. Todo el proceso conlleva la falta de homogeneidad en la concentración de inmunoglobulinas y, por tanto, de la potencia de los distintos tipos de preparados e incluso de los lotes de un mismo producto. Los anticuerpos policlonales están indicados en:

- Prevención del rechazo agudo (tratamiento de inducción) en pacientes considerados de alto riesgo inmunológico, por ejemplo con elevada sensibilización HLA frente al panel y retrasplantes, o que reciben órganos de donantes límites y de edad avanzada, con alto riesgo de presentar función retardada del injerto. Se emplean en combinación con esteroides, micofenolato y anticalcineurínicos o, con menor frecuencia, inhibidores de la señal de proliferación (sirolimus o everolimus). Permiten administrar dosis iniciales reducidas de los anticalcineurínicos o demorar su introducción (terapia secuencial).
- Tratamiento de elección en el rechazo agudo del injerto de grados II y III de Banff o que no responde a los bolos de esteroides. (10)

Entre las globulinas policlonales disponibles, las obtenidas por sensibilización del conejo, Timoglobulina[®] y ATG Fresenius[®], han mostrado mayor eficacia que las obtenidas del caballo, ATG AM[®], Linfoglobulina[®], y son las utilizadas habitualmente. Las dosis varían entre 1,5 y 5 mg/kg/día y para su ajuste se aconseja cuantificar el número de células T absolutas, recomendándose evitar niveles inferiores a 50 células/ μ l. Cuando se administran a pacientes con alto riesgo inmunológico (hiperinmunizados o retrasplantados), suelen requerirse entre 7 y 10 dosis. La administración de un único bolo de 9 mg/kg del ATG.Fresenius[®] o de un número reducido de dosis (dos o tres) de 1,5 mg/kg de Timoglobulina[®] en el trasplante de riñones de donantes límite reduce la incidencia de episodios de rechazo, aunque no está demostrado beneficio a

medio y largo plazo sobre la supervivencia. Estos fármacos facilitan las estrategias dirigidas a la retirada rápida de esteroides y podrían ser imprescindibles en los protocolos de inmunosupresión sin esteroides.

Efectos adversos: El carácter heterólogo de las globulinas antilinfocitarias puede inducir anticuerpos neutralizantes, que pueden desencadenar reacciones anafilácticas o enfermedad del suero, así como limitar su eficacia inmunosupresora. La reacción de dichas globulinas con algunos antígenos linfocitarios puede desencadenar activación de estas células con liberación de citocinas, que puede cursar con escalofríos, fiebre y síntomas sistémicos, fundamentalmente con las primeras dosis. Para la prevención de estas reacciones precoces se administran esteroides, antihistamínicos y antitérmicos por vía intravenosa, y la infusión de los anticuerpos policlonales se efectuará a través de un catéter venoso central en no menos de 6 horas. Los efectos secundarios a medio y largo plazo se relacionan con su efecto inmunosupresor. Los anticuerpos policlonales pueden incrementar el riesgo de infecciones (por virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, citomegalovirus o virus de Epstein-Barr, y los pacientes pueden beneficiarse de estrategias profilácticas antivíricas. Otras infecciones oportunistas pueden ser debidas a *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus*, etc., y se relacionan con la inmunosupresión acumulada por el paciente y no solamente con la administración de anticuerpos policlonales. El tratamiento con globulinas antilinfocitarias, así como una serología negativa para el virus de Epstein-Barr del receptor, se relacionan con el riesgo de desarrollar procesos linfoproliferativos en la población trasplantada renal. (10)

Anticuerpos monoclonales: Son producto de la hibridación de esplenocitos de ratones inmunizados con un antígeno determinado (p. ej., células T humanas) con células de estirpe mielomatosas, de comportamiento neoplásico, lo que permite desarrollar de forma ilimitada un clon de células productoras de un anticuerpo específico. El mantenimiento y la expansión de clones celulares proporcionan una fuente inagotable de anticuerpos monoclonales. Su ventaja frente a los policlonales es su pureza y homogeneidad. Dado el origen murino de los anticuerpos monoclonales, éstos pueden ser reconocidos como proteínas heterólogas por el paciente, lo que le induce al desarrollo de

anticuerpos antimurinos neutralizantes. Estos anticuerpos pueden reducir la eficacia de tratamientos prolongados o hipotecar sucesivos ciclos de tratamiento. Para obviar estos problemas, la ingeniería genética ha permitido el desarrollo de anticuerpos monoclonales quiméricos o humanizados, en los que una porción creciente de la fracción variable del anticuerpo es de origen humano, con lo que se evita la formación de anticuerpos antimurinos. (10)

Basiliximab (Simulect®) Este anticuerpo quimérico de origen murino está formado por IgG_{1κ} dirigida contra la cadena α del receptor de IL-2. Está indicado como pauta de inducción para la prevención del rechazo del injerto. No induce la aparición de anticuerpos neutralizantes y es bien tolerado. Previene la expansión clonal del linfocito T, y es menos eficaz en la prevención de dicha respuesta en las células memoria. En consecuencia, su uso estaría indicado en pacientes con riesgo inmunológico estándar o bajo, sin sensibilización HLA o con baja tasa de anticuerpos. Se administran dos dosis de 20 mg por vía intravenosa los días 0 y 4 después del trasplante, lo que permite saturar el receptor de la IL-2 durante 30-45 días. Aunque su potencia de prevención de rechazo agudo es menor que la obtenida con anticuerpos policlonales, se asocian a menos efectos secundarios y similar supervivencia de injerto o paciente. (15)

La aplicación inductores monoclonales y policlonales se ha realizado en diferentes partes del mundo, sobre todo en pacientes de alto riesgo inmunológico, en los cuales se ha visto que:

En pacientes de alto riesgo inmunológico, timoglobulina es superior a daclizumab en la prevención del RA, pero esto no se traduce en una mejor supervivencia del paciente o del injerto al año del trasplante. (11)

El estudio que incluyó receptores con riesgo de presentar una función retrasada del injerto o un Rechazo Agudo (sin perfil de riesgo inmunológico bien definido) aleatorizados para recibir basiliximab o timoglobulina; sus resultados demostraron una menor tasa de rechazo agudo y una menor gravedad en los pacientes que recibieron timoglobulina, sin diferencias en supervivencia. (12).

Es posible presumir que los resultados del uso de daclizumab puedan extrapolarse al empleo de basiliximab, agente similar, pero deberían reproducirse los mismos resultados con él. Sólo dos estudios han comparado directamente la eficacia y la seguridad de basiliximab y daclizumab, sin encontrar diferencias relevantes (13)

El uso de anticuerpos monoclonales anti-CD25 (basiliximab) en la terapia de inducción del trasplante renal pediátrico ha resultado seguro, sin presentar reacciones adversas al fármaco ni incremento del número de infecciones, y eficaz con menor número de rechazos agudos y buen funcionalismo renal durante el primer año postrasplante (14)

Se define como inmunosupresión de inducción a la terapia inmunosupresora administrada al paciente en el periodo preoperatorio inmediato, cuando se produce la presentación antigénica del injerto al huésped, y durante las primeras semanas postrasplante, con el propósito de conseguir un rápido y adecuado bloqueo inmunológico en la fase del trasplante con mayor riesgo de rechazo agudo (15)

La guía de práctica clínica 2009 Enfermedad Renal: Mejorando los Resultados Globales (KDIGO, por sus siglas en inglés) sobre el control, manejo y tratamiento de receptores de un trasplante renal, está destinada a ayudar al cuidado médico de adultos y niños después de un trasplante renal. El proceso de desarrollo de la guía se ha hecho con un enfoque basado en la evidencia y las recomendaciones sobre manejo se fundamentan en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos relevantes sobre el tratamiento. La valoración crítica de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se basan en los Grados de Recomendación, Valoración, Desarrollo y Evaluación (GRADE, por sus siglas en inglés). La guía ofrece recomendaciones para la inmunosupresión y el monitoreo del injerto, así como para la prevención y el tratamiento de infecciones, enfermedades cardiovasculares, neoplasias y otras complicaciones frecuentes en el receptor de un trasplante renal, como los trastornos hematológicos y óseos. Se discuten las limitaciones de la evidencia,

especialmente debidas a la falta de resultados definitivos en ensayos clínicos, y se proporcionan sugerencias para futuras investigaciones. (16)

Tabla 1 Nomenclatura y descripción de KDIGO para el grado de las recomendaciones			
Implicaciones			
Nivel	Pacientes	Médicos	Norma
Nivel 1 "Recomendamos"	La mayoría de las personas en su situación querrían tener el plan de acción recomendado y sólo una pequeña proporción se negaría.	La mayoría de los pacientes deberían recibir el plan recomendado de acción.	La recomendación puede ser adoptada como una norma en la mayoría de las situaciones.
Nivel 2 "Sugerimos"	La mayoría de las personas en su situación querrían tener el plan de acción recomendado, pero muchas se negarían.	Diferentes opciones serían apropiadas para pacientes diferentes. Cada paciente necesita ayuda para tomar una decisión sobre el manejo consistente con sus valores y preferencias.	Es probable que la recomendación requiera discusión y participación de los grupos interesados antes de que se pueda establecer como norma.
KDIGO, Enfermedad Renal: Mejorando los Resultados Globales. (16)			

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN Guías KDIGO

1.1: Recomendamos comenzar antes, o en el momento del trasplante renal, con una combinación de medicamentos inmunosupresores. (1A)
1.2: Recomendamos incluir dentro del tratamiento de inducción, como parte del régimen inmunosupresor inicial en los Receptores de Trasplante Renal, un agente biológico. (1A)
1.2.1: Recomendamos utilizar un antagonista de los receptores de IL2 como el tratamiento de inducción de primera elección (1B)
1.2.2: Sugerimos utilizar un agente depletor de linfocitos, en vez de un antagonista de los receptores de IL2, en Receptores de un Trasplante Renal que tienen un alto riesgo inmunológico. (2B)

Antagonista de receptores IL2 (Basiliximab, Daclixumab)

Agente depletor de linfocitos (Timoglobulina) (16)

Guías de trasplante renal de la asociación Europea de Urología del 2009, toma en cuenta los siguientes grados de comprobación científica y de recomendaciones (17):

Tabla 1: Grado de comprobación científica

Grado	Tipo de datos científicos
1a	Datos científicos procedentes de meta análisis de ensayos aleatorizados
1b	Datos científicos procedentes de al menos un ensayo aleatorizado
2a	Datos científicos procedentes de un estudio controlado bien diseñado sin aleatorización
2b	Datos científicos procedentes de al menos un estudio semi experimental bien diseñado de otro tipo
3	Datos científicos procedentes de estudios no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación y casos clínicos
4	Datos científicos procedentes de informes u opiniones de comités de expertos o de la experiencia clínica de autoridades en la materia

Tabla 2: Grado de recomendación

Grado	Naturaleza de las recomendaciones
A	Basadas en estudios clínicos de buena calidad y coherencia en los que se abordan las recomendaciones concretas y que incluyen al menos un ensayo aleatorizado
B	Basada en estudios clínicos bien realizados, pero sin ensayos clínicos aleatorizados
C	Emitida a pesar de la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables

Tratamiento de inducción con medicamentos eliminadores de linfocitos T

La inmunodepresión profiláctica en muchos países, sobre todo en los Estados Unidos, dio lugar a la aparición de tratamientos de 'inducción' con medicamentos biológicos eliminadores de linfocitos T. Entre ellos figuran la globulina antitimocítica (GAT), OKT3 y, más recientemente, un anticuerpo anti-CD52 (Campath1-H) después de un trasplante renal. En algunos centros se emplean estos medicamentos para ofrecer una profilaxis eficaz del rechazo mientras se inician los ICN tras la recuperación del injerto de la lesión isquémica, aunque faltan datos que respalden esta hipótesis (grado de comprobación científica: 1b). Las tasas de rechazo del injerto son inicialmente inferiores con el tratamiento de inducción; sin embargo, algunos estudios indican una mayor tasa de rechazo tras la interrupción de la eliminación de linfocitos. No hay constancia de una mayor supervivencia del injerto a largo plazo en los pacientes que reciben tratamiento de inducción (grado de comprobación científica: 3). Por el contrario, se ha demostrado que los tratamientos de inducción con medicamentos eliminadores de linfocitos T conllevan un mayor riesgo de infecciones oportunistas postoperatorias y de cáncer, sobre todo de enfermedad linfoproliferativa postrasplante (grado de comprobación científica: 3). (17)

Recomendaciones	G R
Entre los posibles efectos secundarios potencialmente mortales del tratamiento de inducción con medicamentos biológicos eliminadores de linfocitos T figuran una mayor incidencia de infecciones oportunistas graves y neoplasias malignas, sobre todo de enfermedad linfoproliferativa postrasplante	B
El uso de anticuerpos eliminadores de linfocitos T no se ha asociado a mejores resultados en la población general	B
Los anticuerpos eliminadores de linfocitos T no deben emplearse de forma sistemática en un receptor de bajo riesgo de un primer trasplante	B
Cuando se utilice este tipo de tratamiento de inducción, han de explicarse los mayores riesgos de infecciones y cáncer al paciente antes de iniciar el tratamiento	B

GR = grado de recomendación

Anticuerpos contra el receptor de la interleucina 2

Dos anticuerpos monoclonales contra el receptor de la interleucina 2 de alta afinidad (IL-2) (daclizumab y basiliximab) están aprobados para la profilaxis del rechazo después de un trasplante de órganos. Estos medicamentos se administran en un ciclo breve durante el periodo posterior al trasplante, son seguros y en ensayos aleatorizados y controlados se ha demostrado que reducen la prevalencia de rechazo celular agudo en aproximadamente un 40 % (grado de comprobación científica: 1a). Ambos anticuerpos parecen igual de eficaces, aunque no se han realizado estudios comparativos formales. Un Meta análisis ha confirmado la eficacia, aunque no pudo demostrarse ningún efecto positivo sobre la supervivencia del paciente o el injerto (grado de comprobación científica: 1a), si bien estudios de cohortes retrospectivos extensos y un estudio prospectivo extenso reciente sugieren la existencia de este tipo de efecto beneficioso. En el Meta análisis no se investigó el efecto de estos anticuerpos en combinación con tacrolimus o micofenolato. Varios ensayos controlados extensos publicados recientemente respaldan la eficacia y la seguridad del tratamiento cuádruple con estos medicamentos (grado de comprobación científica: 1 b). Es posible que los anticuerpos contra el receptores de la IL-2

permitan una retirada precoz de los esteroides (grado de comprobación científica: 1b), aunque se ha descrito una mayor tasa de rechazo. Lo más importante es que los anticuerpos contra el receptor de IL-2 permite una reducción considerable de los ICN, al tiempo que mantienen una eficacia excelente y la función renal (grado de comprobación científica: 1b) (17)

Recomendaciones	G R
El uso de anticuerpos contra el receptor de IL-2 para la prevención del rechazo es eficaz y seguro y reduce eficazmente la tasa de rechazo agudo, lo que posibilita la administración de regímenes ahorradores de ICN y esteroides	A
Faltan datos formales de unos mejores resultados de los pacientes e injertos, aunque ensayos clínicos extensos recientes sugieren estos efectos beneficiosos	A

G R = grado de recomendación

En el artículo publicado por el Nephrology Self - Assessment Program 2008 el reporte anual de la Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) realiza una revisión de la terapia de inmunosupresión aplicada en los Estados Unidos. La Terapia de Inducción. En el pos-trasplante inmediato la administración de agentes biológicos anti linfocitos, durante toda la década tiende a incrementar su uso, a cerca del 75% del total de los pacientes trasplantados. La que se utiliza más comúnmente es la Timoglobulina en el 40% de los casos (Thymoglobulin, Genzyme, Cambridge, MA). Los antagonistas de los receptores de IL-2 Daclizumab y Basiliximab son usados en el 28% de los casos. Hay un incremento en el uso de inducción con alemtuzumab, el cual es un potente depresor de linfocitos mAb contra la molécula CD52 expresada en los monocitos circulantes, usada en el 10% de los pacientes. Protocolos de Inmunosupresión y ensayos clínicos. La eficacia relativa de inducción con antagonistas de los receptores de IL-2 o anticuerpos antilinfocitos como estrategia para prevenir el rechazo agudo e incremento en la sobrevida del injerto renal permanece aun sin una adecuada definición. (18)

Patlolla *et al.* Compararon el uso en cerca de 50,000 receptores de un primer trasplante renal usando la base de datos de la SRTR. Ambos se asociaron con una disminución en la incidencia de rechazo agudo y la pérdida del injerto comparado con aquellos que no recibieron inducción. No hubo una diferencia en la sobrevida del injerto, aunque la incidencia de rechazo agudo fue menos con el uso de anticuerpos antilinfocitos (odds ratio 0.90). Por el incremento en el uso de la globulina anti-timocitos de conejo, para los pacientes que se consideran en alto riesgo de rechazo agudo o función retardada del injerto, la cual se ha vuelto una práctica común en los Estados Unidos, se inició un estudio clínico prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, internacional. Brennan *et al.* los cuales compararon la aplicación por 5 días de la globulina antitimocito (1,5 mg / kg para 141 pacientes) con basiliximab (20 mg por 137 pacientes), administrada en los días 0 y 4 postrasplante. "Alto riesgo" en este estudio fue definida por factores del donante (donante de edad > 50 años, donación tras muerte cardíaca, creatinina sérica > 2.5 mg, la isquemia fría > 24 horas, y el uso de máquina de perfusión) o por factores del receptor (Re-trasplante, raza afroamericana, el panel reactivo contra anticuerpos > 20%, y disparidad en uno o más antígenos HLA con el donante). El grupo tratado con globulina antitimocito, en comparación con el grupo de basiliximab, tuvieron una menor incidencia de rechazo agudo (16 versus 26%) y el rechazo agudo que requiere más tratamiento con el anticuerpo (1% frente a 8%). La incidencia de función retrasada del injerto (Aprox. 40%) no difirió significativamente entre los 2 grupos, los eventos adversos fueron similares, y no hubo diferencia en la sobrevida del paciente o la supervivencia del injerto. El diseño del estudio establece el valor de la inducción con la globulina antitimocitos de conejo, pero la amplia variación en las circunstancias necesarias para definir alto riesgo hace que sea difícil generalizar acerca de su valor en comparación con la terapia alternativa. La acción inmunosupresora de Timoglobulina se ha pensado que tiene como resultado principal la disminución de los linfocitos periféricos. López *et al.* reportó un nuevo mecanismo de acción de Timoglobulina que no comparte con los antagonistas de los receptores de IL-2. Cuando se cultiva con linfocitos humanos de sangre periférica, la Timoglobulina causa una expansión rápida y sostenida de las células T reguladoras CD4-CD25-Foxp3. (18)

Estos son subconjuntos especializados de células T que juegan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis inmune y la limitación de la inmunidad contra el injerto. Los niveles más altos de estas células evaluados previamente mostraron estar asociados con una probabilidad mayor de reversión de rechazo agudo y un menor riesgo de pérdida del injerto después de un episodio de rechazo, y el efecto de Timoglobulina en estos puede ayudar a explicar la eficacia del fármaco. (18)

J U S T I F I C A C I Ó N

M a g n i t u d

Existen pocos datos sobre la incidencia de la enfermedad renal crónica en la población pediátrica. La incidencia de enfermedad renal en estado terminal (ERET) es aproximadamente de 1-3 niños por un millón de la población total. En el Registro Italiano de ERC, que incluye pacientes con filtrado glomerular < 70 ml/m²/1.73, y edad < 20 años la incidencia es 12.1 / año / millón de población pediátrica y la prevalencia 74.7 / millón de población pediátrica. En el registro norteamericano, esa estimación en niños (0 - 19 años), ajustada para edad y raza, es en promedio de 11 por millón, con predominio en los pacientes de piel negra que en los otros grupos raciales. En América Latina, la incidencia de IRC tiene un amplio rango de 2,8 - 15,8 casos nuevos / por millón de habitantes menores de 15 años. En nuestro país no contamos con un registro único de enfermedades renales, por lo que se desconoce la verdadera prevalencia de la enfermedad renal crónica, aunque se estima que uno de cada 9 adultos padece enfermedad renal (existen aproximadamente 60 000 pacientes en diálisis). Tomando en consideración que la proporción de niños con enfermedad renal crónica en etapa terminal en países desarrollados es de aproximadamente 20 a 25% se puede deducir que existen en nuestro país de 3000 a 6000 niños con este problema. Con los avances en las últimas décadas para la atención de los pacientes trasplantados, sobretodo, con los fármacos inmunosupresores actuales se logra una supervivencia de injerto a 5 años de 90% y vida media del injerto de 11 años. A pesar de las nuevas terapias de inmunosupresión el rechazo agudo sigue siendo una causa frecuente de pérdida del injerto en el primer año postrasplante con una incidencia de 15-25%. La terapia con timoglobulina o basiliximab se ha comparado en cerca de 50,000 receptores de un primer trasplante renal usando la base de datos de la Scientific Registry of Transplant Recipients SRTR, en los Estados Unidos, en la cual se observó una disminución en la incidencia de rechazo agudo y de pérdida del injerto comparado con aquellos que no recibieron uno de estos fármacos durante la inducción.

Trascendencia

La aplicación de terapia de inducción con timoglobulina o basiliximab se ha asociado a un menor número de rechazos agudos durante el primer año post trasplante y con incremento en la supervivencia tanto del injerto, como del paciente. Estos fármacos se utilizan sobre todo en pacientes con factores de riesgo de desarrollar un rechazo agudo así como con una función retrasada del injerto renal, entre ellos los pacientes que son trasplantados de donador en muerte encefálica. Tras el trasplante renal, es fundamental conseguir un equilibrio entre el efecto inmunosupresor de los fármacos y la respuesta inmunológica del huésped con el fin de evitar las infecciones oportunistas. En adultos, un estudio que incluyó receptores con riesgo de presentar una función retrasada del injerto o un rechazo agudo escogidos de forma aleatorizada para recibir basiliximab o timoglobulina; demostró una menor tasa de rechazo agudo y una menor gravedad en los pacientes que recibieron timoglobulina, sin diferencias en la supervivencia. Sin embargo, en otro estudio realizado en pacientes pediátricos, el basiliximab resultó ser seguro, sin presentar reacciones adversas al fármaco ni incremento en el número de infecciones, en comparación con la timoglobulina. También mostró ser más eficaz con menor número de rechazos agudos y buen funcionamiento renal durante el primer año postrasplante. En nuestro hospital, se han manejado pacientes de donador de muerte encefálica con los dos fármacos inductores, sin embargo, no hemos evaluado su eficacia ni su seguridad en los grupos de tratados y no encontramos otros estudios pediátricos que establezcan con certeza sus diferencias. El conocimiento de nuestros resultados pueden ser útiles para definir nuestra experiencia y aportarla a otros grupos de trasplante renal pediátrico.

Vulnerabilidad

El tipo de estudio es descriptivo y retrospectivo.

De acuerdo a las cifras reportadas por parte del Centro Nacional de Trasplantes en México (CENATRA), en el año 2011 el Hospital de Pediatría del CMNO fue el decimo lugar en la lista de los establecimientos con mas actividad en trasplante renal de donador vivo y cadavérico, sin embargo, en el resto de los hospitales, se realiza trasplante a pacientes adultos, por lo que el nuestro es considerado en ese año el de mayor actividad en cuanto a trasplante renal en pacientes pediátricos, no obstante, la muestra con la que se cuenta para el estudio, aunque abarca la totalidad de los pacientes trasplantados de donante con muerte encefálica durante ese período, puede ser limitada por el número de pacientes para determinar si existen diferencias entre ambos grupos.

Factibilidad

Nuestro hospital al ser un centro de concentración de tercer nivel de atención, en el que se realiza trasplante renal tanto de donador vivo como de muerte encefálica. Cuenta con los recursos materiales y físicos para la realización de los mismos, además de base de datos de laboratorio y expediente clínico para poder obtener la información necesaria, por lo que consideramos factible realizar dicho estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- El trasplante renal es considerado el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad renal crónica terminal por su clara ventaja en comparación con otras formas de reemplazo renal, sobre todo porque proporciona una mejor calidad de vida a los pacientes.
- Los avances quirúrgicos y médicos, así como el desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores hacen posible en muchos centros llevar a cabo el trasplante renal de forma exitosa.
- El rechazo agudo es uno de los principales factores determinantes de los resultados del trasplante de órganos, condicionando su desarrollo la aparición de disfunción crónica especialmente en trasplante renal, que constituye la causa principal de fracaso del injerto a largo plazo.
- La introducción de los nuevos fármacos inmunosupresores ha permitido disminuir de manera significativa la incidencia de rechazo agudo, desde el 80% en la era de la azatioprina hasta el 15 al 25% en la actualidad.
- La inmunosupresión de inducción pretende conseguir un rápido y adecuado bloqueo inmunológico en la fase del trasplante con mayor riesgo de rechazo agudo.
- En adultos se comparó el uso de timoglobulina o basiliximab como parte de la inmunosupresión de inducción, con aquellos en los que no se utilizó. Los que recibieron uno de estos 2 fármacos presentaron una disminución en la incidencia de rechazo agudo y de pérdida del injerto comparado con aquellos que no lo recibieron, y aunque la incidencia de rechazo agudo fue menor con el uso de timoglobulina, no se observó diferencia en la supervivencia del injerto con ambos fármacos.

- En adultos, un estudio que incluyó receptores con riesgo de presentar una función retrasada del injerto o un rechazo agudo, sin perfil de riesgo inmunológico bien definido, aleatorizados para recibir basiliximab o timoglobulina, se demostró una menor tasa de rechazo agudo y una menor gravedad en los pacientes que recibieron timoglobulina, sin diferencias en la supervivencia.
- En pacientes pediátricos, el basiliximab parece ser más eficaz y seguro comparado con timoglobulina, como parte de la inducción de inmunosupresión.
- Aunque existen algunos estudios comparativos entre basiliximab y timoglobulina, no se cuenta con suficientes referencias en pacientes pediátricos.
- De acuerdo a lo anterior nos hacemos la siguiente pregunta de investigación:

Pregunta de investigación

¿Cuáles la evolución a 12 meses de pacientes pediátricos trasplantados renales de donador con muerte encefálica en la inducción con basiliximab comparado con timoglobulina?

OBJETIVO GENERAL:

Comparar la inducción con basiliximab y timoglobulina en receptores de trasplante renal pediátrico de donante con muerte encefálica.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar la frecuencia de rechazo agudo en el injerto
- Identificar los factores asociados a disfunción temprana del injerto
- Documentar dosis y esquema de inducción utilizado
- Describir manejo empleado en caso de rechazo agudo y estadio del mismo.
- Estimar la frecuencia de pérdida del injerto
- Determinar los eventos adversos en ambos grupos

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La evolución a 12 meses de pacientes trasplantados de donador en muerte encefálica inducidos con basiliximab es mejor, con una disminución en la frecuencia de infecciones, sin tener diferencias en la presencia de rechazos.

M a t e r i a l y M é t o d o

- **Diseño del estudio:**

Transversal comparativo

U n i v e r s o

- Pacientes trasplantados realizados en la U M A E Pediatría C M N O

M u e s t r a :

- Pacientes trasplantados de donador de muerte encefálica en el periodo comprendido entre el 01 de Mayo de 2010 al 01 de Diciembre del 2011 y su seguimiento a 12 meses de la U M A E Pediatría C M N O

T a m a ñ o d e l a m u e s t r a :

- La muestra se tomo por conveniencia, ya que abarca la población que reúne los criterios de inclusión del total de pacientes trasplantados en el periodo indicado
- En el periodo comprendido entre el 01 de Mayo de 2010 al 01 de Diciembre del 2011 se realizo un total de 20 trasplantes de donador de muerte encefálica, de los cuales en 10 de ellos se utilizó basiliximab como parte de la inducción de la inmunosupresión, mientras que en los otros 10 restantes se usó timoglobulina.

Criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos atendidos en la UMAE Pediatría, servicio de Nefrología
- Trasplantados donador de muerte encefálica entre el 01 de Mayo de 2010 al 01 de Diciembre del 2011
- Aplicación de Basiliximab o Timoglobulina como parte de la inducción de la inmunosupresión

Criterios de no inclusión:

- Pacientes que no se logre localizar, posterior a egreso por edad
- Pacientes que no cuenten con expediente completo
- Paciente quienes hayan perdido la seguridad social y no se logren localizar

DEFINICION DE VARIABLES.

DEFINICION CONCEPTUAL DE VARIABLES:

Para la realización de esta investigación se utilizaron las siguientes definiciones:

Inmunosupresión: se define como la inhibición de uno o más componentes del sistema inmunitario adaptativo o innato (la inflamación), que puede producirse como resultado de una enfermedad subyacente o de forma intencional mediante el uso de medicamentos (llamados inmunosupresores) u otros tratamientos, como radiación o cirugía (ablación del bazo), con el propósito de prevenir o tratar el rechazo de un trasplante o una enfermedad autoinmune

Terapia inmunosupresora de inducción: Es la terapia inmunosupresora administrada al paciente en el periodo pre-operatorio inmediato, cuando se produce la presentación antigénica del injerto al huésped. Con el propósito de conseguir un rápido y adecuado bloqueo inmunológico en la fase del trasplante con mayor riesgo de rechazo agudo

Terapia inmunosupresora de mantenimiento inicial: Es la terapia administrada al paciente en el periodo postoperatorio y después del mismo, con el fin de evitar el rechazo de un trasplante, se inicia al día siguiente posterior al trasplante, esperando a que disminuya la creatinina a menos de 2mg/dL para poder iniciar el inhibidor de calcineurinas.

Terapia inmunosupresora de mantenimiento actual: Es la terapia administrada al paciente en el periodo postoperatorio, con el fin de evitar el rechazo de un trasplante, el cual se puede cambiar de acuerdo a problemas secundarios al uso de los mismos

Receptor: Paciente que va a ser intervenido (o es receptor) de un injerto renal procedente de un donante vivo o de un cadáver, que se coloca en una de las dos fosas ilíacas. La asignación de un órgano de un cadáver a un receptor concreto debe realizarse bajo estrictos principios de justicia, equidad, eficiencia y utilidad médica. Para ello se establecen unos criterios consensuados y

aceptados por la mayoría de los profesionales que intervienen en la donación, en el cuidado de los pacientes de la lista de espera de un trasplante y en su realización.

Edad Receptor (años): Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia. En este caso se tomara la edad en años al momento del trasplante renal

Sexo: en su definición relativa a "género" es una variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente: mujer u hombre. La diferencia entre ambos es fácilmente reconocible y se encuentra en los genitales y el aparato reproductor.

Peso (Kg): Parámetro cuantitativo imprescindible para la valoración del crecimiento, el desarrollo y el estado nutricional del individuo.

Talla (cm): Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza. Se tomara la registrada al momento del ingreso a la unidad de trasplantes

Diagnostico etiológico: Juicio médico sobre la naturaleza de la enfermedad o lesión de un paciente basado en la valoración de sus síntomas y signos. Proceso de selección entre dichas enfermedades, que señala también la causa de la enfermedad.

Se clasificara dentro de las siguientes causas:

Anomalías estructurales (reflujo, obstrucción, hipoplasia-displasia) (1)

Nefropatías hereditarias (cistinosis, oxalosis, Alport, nefronoptisis) (2)

Glomerulopatías(3)

Enfermedades vasculares sistémicas (incluyendo SUH) (4)

No determinada (5)

Donador en muerte encefálica: Persona a la que se le ha diagnosticado muerte cerebral, que aparentemente no muestra contraindicaciones médicas que representen un riesgo potencial para los posibles receptores de sus órganos

(riñón, corazón, hígado, pulmón, etc.) o tejidos (córnea, huesos, etc.). Se detectan en las unidades de cuidados intensivos y son pacientes con traumatismo craneoencefálico, accidentes vasculares o isquémicos cerebrales y tumores cerebrales. Es requisito imprescindible el diagnóstico exacto de la muerte.

Edad donador: Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia. Se tomara la registrada al momento del trasplante

Isquemia fría: Intervalo transcurrido, en horas, entre la perfusión del órgano, con la solución de la preservación fría a 4° C, y el desclampaje arterial en el receptor (paso de la sangre del receptor por el órgano del donante, tras finalizar la anastomosis venosa y arterial). El tiempo de isquemia fría prolongada superior a 24 horas se asocia a un riesgo incrementado de la disfunción precoz del injerto. En el trasplante de corazón, hígado, páncreas y pulmón no debe ser superior a cuatro u ocho horas.

Riesgo de acuerdo a serología para CMV: Se realiza mediante serología CMV IgG y constituye la base fundamental para estratificar el riesgo de infección y/o enfermedad y planificar las estrategias de prevención. Mediante la determinación de IgG anti-CMV, clasificamos tanto a los donantes como a los receptores de un trasplante renal en seropositivos o seronegativos. De acuerdo al siguiente esquema se determina el riesgo "SEROLOGIA IgG PARA CMV":

IgG Donador	IgG Receptor	Riesgo
(+)	(-)	ALTO
(+)(-)	(+)	INTERMEDIO
(-)	(-)	BAJO

HLA: Siglas inglesas de human leucocyte antigens (antígenos leucocitarios humanos) que denominan el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) humano que existe en todas las especies de mamíferos y recibe nombre propio. Son los principales antígenos de la superficie celular de la mayoría de las células (glicoproteínas de membrana), que son reconocidas como extrañas en el caso de alotrasplante y condicionan el rechazo del injerto. Aparte del

papel clave de los antígenos HLA, en trasplante de órganos y de tejidos, intervienen en otra multitud de funciones como la destrucción de células infectadas por virus, susceptibilidad a enfermedades, etc. Se dividen en antígenos de clase I (HLA-ABC) y clase II (HLA-DR) por su distribución tisular y su función. Es un sistema muy polimórfico, existiendo en cada locus varias docenas de alelos. Los genes que controlan los antígenos HLA están situados en el brazo corto del cromosoma 6 y se heredan como alelos codominantes. Se detectan por pruebas serológicas o técnicas más complejas, como la reacción en cadena de la polimerasa (RCP).

Hemoglobina: valores séricos de ésta al momento del trasplante, y después de este, en los periodos indicados.

Plaquetas: valores séricos de ésta al momento del trasplante, y después de este, en los periodos indicados.

Leucos: valores séricos de ésta al momento del trasplante, y después de este, en los periodos indicados.

Linfocitos: valores séricos de ésta al momento del trasplante, y después de este, en los periodos indicados.

Neutrófilos: valores séricos de ésta al momento del trasplante, y después de este, en los periodos indicados.

Creatinina: valores séricos de ésta al momento del trasplante, y después de este, en los periodos indicados.

Grado de Proteinuria: Es aquella cuantificada al momento del trasplante, y después de este, en los periodos indicados, clasificada de la siguiente manera:

Proteinuria leve: igual o menor a 30 mg/dl ó 4 a 20 mg/h/m² SC

Proteinuria moderada: 30 a 100 mg/dl ó 21 a 40 mg/h/m² SC

Proteinuria severa: mayor a 300 mg/dl o mayor de 40 mg/h/m² SC

Rechazo agudo: Respuesta inmune de tipo celular y humoral del receptor que trata de destruir el injerto. Es la principal causa de pérdida del injerto renal en el primer año después del trasplante.

Rechazo celular: Este rechazo está mediado fundamentalmente por la reacción de las células T del receptor frente a los antígenos alogénicos expresados en el órgano trasplantado

Rechazo humoral: Rechazo mediado por anticuerpos antidonante. La distinción entre rechazo agudo humoral y rechazo agudo celular es importante desde el punto de vista etiopatogénico, clínico y terapéutico, ya que el RAH conlleva un peor pronóstico y un mayor porcentaje de corticorresistencia.

Tiempo de presentación posterior al trasplante: Lapso de tiempo que transcurre del trasplante a la presentación del rechazo agudo.

Numero de rechazos en 12 meses: Cantidad de rechazos presentes en el lapso de 12 meses, posterior al trasplante renal

Diagnósticos por Biopsia: Se tomara el resultado descrito por el servicio de patología, reportado de acuerdo a la clasificación de Banff.

Retardo en la función del injerto: definido como fallo renal persistente que requiere diálisis en la primera semana después del trasplante renal

Días transcurridos en caso de recuperación: Lapso de tiempo que transcurre hasta que se recupera la función del injerto y no ocupa terapia sustitutiva de remplazó.

Manejo del evento de Rechazo: Terapia administrada al receptor del trasplante renal, para tratar de mejorar la función del injerto

Recidiva de la enfermedad de base: Las enfermedades glomerulares representan una causa importante y frecuente de pérdida de injertos renales a

medio-largo plazo, especialmente por recidiva de la enfermedad renal primaria. El desarrollo de GM postrasplante puede ser causado por: a) Recidiva de la enfermedad de base. b) Desarrollo de una nueva GM. c) Trasplantar un injerto renal de un donante con una GM no diagnosticada.

Para afirmar que nos encontramos ante una recidiva de la GM hay tres condiciones que se deben cumplir sine qua non: a) Conocer la enfermedad primaria del receptor. b) GM del injerto. c) Ausencia de enfermedad renal primaria en el donante.

Toxicidad ICN: Se ha postulado como una de las principales causas a la disfunción crónica del injerto, el efecto nefrotóxico de los inhibidores de calcineurina, inmunomoduladores ampliamente utilizados en el manejo de estos pacientes.

Complicaciones Urológicas: Se tomarán en cuenta las siguientes necrosis ureteral, fístula ureteral, obstrucción ureteral, fístula vesical, atrofia testicular, hidrocele.

Complicaciones intraabdominales: Se tomarán en cuenta las siguientes sangrado, perforación, obstrucción intestinal, linfocelo.

Complicaciones Vasculares: Se tomarán en cuenta las siguientes hemorragia, estenosis, trombosis.

Complicaciones Infecciosas: Se registrará en caso de presentar infección documentada en el expediente clínico, CMV, otros virus, bacterias o micóticas.

Pérdida de la función del injerto: Incapacidad de un órgano trasplantado (corazón, hígado, riñón, páncreas, pulmón, etc.) para cumplir su función y que condiciona la muerte del paciente, si es un órgano vital (corazón, hígado, pulmón), o la vuelta del paciente al programa de diálisis (riñón).

Muerte: Diagnóstico del cese irreversible de las funciones del organismo como un todo unitario a partir de los signos que produce este cese de funciones.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES:

VARIABLE UNIVERSAL	INDICADOR	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	ESCALA DE MEDICION	METODO ESTADISTICO
Edad (receptor)	Años	Cuantitativa	Razón	Promedio Desviación estándar
Sexo	1.-Masculino 2.-Femenino	Cualitativa	Nominal	Frecuencia Proporción
Peso	Kg	Cuantitativa	Razón	Promedio Desviación estándar
Talla	centímetros	Cuantitativa	Razón	Promedio Desviación estándar
Etiología	Anomalías estructurales (1) Nefropatías hereditarias (2) Glomerulopatías (3) Enfermedades vasculares sistémicas (4) No determinada (5)	Cualitativa	Nominal	Frecuencia Proporción
Edad (donador)	Años	Cuantitativa	Razón	Promedio Desviación estándar

VARIABLE DEPENDIENTE	INDICADOR	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	ESCALA DE MEDICION	METODO ESTADISTICO
Rechazo agudo	1.-Presente 2.-Ausente	Cualitativa	Nominal	Frecuencia Proporción
Rechazo celular	1.-Presente 2.-Ausente	Cualitativa	Nominal	Frecuencia Proporción
Rechazo humoral	1.-Presente 2.-Ausente	Cualitativa	Nominal	Frecuencia Proporción
Tiempo de presentación posterior al trasplante	meses	Cuantitativa	Intervalo	Promedio Desviación estándar
Numero de rechazos	Cantidad: 1, 2, 3, 4...	Cuantitativa	Intervalo	Promedio Desviación estándar

VARIABLE INDEPENDIENTE	INDICADOR	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	ESCALA DE MEDICION	METODO ESTADISTICO
Inducción	1.-Basiliximab 2.-Timoglobulina	Cualitativa	Nominal	Frecuencia Proporción
Inmunosupresión inicio	1.-PDN+MMF+ CICLOS 2.-PDN+MMF+ TACROLIMUS 3.-PDN+AZA+ CICLOS 4.-PDN+AZA+ TACROLIMUS	Cualitativa	Nominal	Frecuencia Proporción
Isquemia fría	Horas	Cuantitativa	Intervalo	Promedio Desviación estándar
HLA comparten	Numero de	Cuantitativa	Intervalo	Promedio

	antígenos			Desviación estándar
Retardo en la función del injerto	1.-Presente 2.-Ausente	Cualitativa	Nominal	Frecuencia Proporción
Tiempo recuperación	Días	Cuantitativa	Intervalo	Promedio Desviación estándar
Riesgo CMV	1.-Alto 2.-Intermedio 3.-Bajo	Cualitativa	Razón	Promedio Desviación estándar
Hemoglobina	g/L	Cuantitativa	Razón	Promedio Desviación estándar
Plaquetas	mil/mm ³	Cuantitativa	Razón	Promedio Desviación estándar
Leucos	mil/mm ³	Cuantitativa	Razón	Promedio Desviación estándar
Linfocitos	mil/mm ³	Cuantitativa	Razón	Promedio Desviación estándar
Neutrofilos	mil/mm ³	Cuantitativa	Razón	Promedio Desviación estándar
Creatinina sérica	mg/dl	Cuantitativa	Razón	Promedio Desviación estándar
Proteinuria	1.-Leve 2.-Moderada 3.-Severa	Cuantitativa	Nominal	Frecuencia Proporción
Recidiva de la enf. de base	1.-Presente 2.-Ausente	Cualitativa	Nominal	Frecuencia Proporción
Toxicidad ICN	1.-Presente 2.-Ausente	Cualitativa	Nominal	Frecuencia Proporción

VARIABLE INDEPENDIENTE	INDICADOR	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	ESCALA DE MEDICIÓN	METODO ESTADÍSTICO
Complicaciones Urológicas	1.-Necrosis ureteral 2.-Fístula ureteral 3.-Obstrucción ureteral 4.-Fístula vesical 5.-Atrofia testicular 6.-Hidrocele 7.-Ausente	Cualitativa	Nominal	Frecuencia Proporción
Complicaciones Vasculares	1.-Hemorragia 2.-Estenosis 3.-Trombosis 4.-Ausente	Cualitativa	Nominal	Frecuencia Proporción
Complicaciones intraabdominales	1.-Sangrado 2.-Perforación 3.-Obstrucción intestinal 4.-Linfocele 5.-Ausente	Cualitativa	Nominal	Frecuencia Proporción
Comp. Infecciosas CMV	1.-Presente 2.-Ausente	Cualitativa	Nominal	Frecuencia Proporción
Complicaciones Infecciosas Otras	1.-Virales 2.-Bacterianas 3.-Micóticas 4.-Sin germen aislado 5.-Ausente	Cualitativa	Nominal	Frecuencia Proporción
Perdida función del injerto	1.-Presente 2.-Ausente	Cualitativa	Nominal	Frecuencia Proporción
Muerte	1.-Presente 2.-Ausente	Cualitativa	Nominal	Frecuencia Proporción

Método e instrumento de recolección de la información

Se llenó una ficha de recolección de información por cada paciente que ingresó al estudio, ver Anexo 1

Procedimiento de recolección de la información

La información requerida para el presente estudio se extrajo de los expedientes clínicos, electrónicos y base de datos de laboratorio electrónico, mismos que se capturaron en la hoja de recolección de datos.

Bases de datos y análisis computacionales

La información obtenida se registró en una hoja de recolección de datos construida ex profeso. Posteriormente se realizó el análisis de los datos con el paquete estadístico SPSS 20.0 para Windows.

Se realizó estadística descriptiva de las variables cuantitativas, los datos se expresaron como mediana y rangos. Para las variables cualitativas se calcularon las frecuencias y porcentajes.

Se formaron dos grupos y se realizó determinación de frecuencias y proporciones. Posteriormente mediante estadística analítica se determinó la correlación entre las variables. Se consideró significativa una $p < 0.05$. Para variables cualitativas se utilizó chi cuadrada para comparación de proporciones.

Para variables cuantitativas de acuerdo a la curva de distribución de datos se utilizó U de Mann-Whitney para comparación de medianas. Los resultados son presentados en cuadros y gráficas

Los resultados serán presentados en cuadros y gráficas

Recursos, financiamiento y factibilidad

Recursos	Financiamiento	Factibilidad
Materiales		
Equipo de cómputo	Recursos del alumno	Para la redacción del escrito y captura de datos así como el procesamiento de los mismos
Word	Recursos del alumno	Utilizado para el desarrollo del escrito.
Power Point	Recursos del alumno	Se realizó presentación preliminar del protocolo.
SPSS	Recursos del alumno	Se realizó el vaciado de información paramétrica y no paramétrica para su posterior procesamiento y obtención de resultados.
Recursos Físicos		
Servicio de Trasplantes Nefrología Pediátrica	UMAE Hospital de Pediatría CMNO, Instituto Mexicano del Seguro Social.	Se desarrollo en este servicio ya que los pacientes cuentan con las especificaciones descritas.
Recursos Humanos		
Dr. José Rubén Serrano Ramírez	Residente de 2° año de la especialidad de de la UMAE.HP CMNO,	Responsable del proyecto
Dr. German Patiño	Jefe de Servicio de Nefrología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría.	Director de Tesis

ASPECTOS ÉTICOS

- Este estudio es sin riesgo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se realizó en un grupo de menores de edad, se recopiló información de los expedientes; se apega a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas. No se incluyó carta de consentimiento informado debido a que es un estudio sin riesgo, solo se extrajo información de los expedientes clínicos. Dentro de las contribuciones del estudio, sus resultados se tomarán en consideración para determinar que inductor es mejor así como la realización de un protocolo de investigación prospectivo, para evaluar el manejo inmunosupresor inicial de pacientes trasplantados de donador en muerte encefálica, teniendo poca experiencia a nivel mundial sobre esta temática, el balance riesgo beneficio es mínimo, se respetaron los aspectos de anonimato y confidencialidad. Los pacientes se seleccionaron de acuerdo a un periodo de tiempo ya establecido y se realizó su seguimiento a 12 meses. Los beneficios de una u otra terapia al finalizar el estudio, se tomarán en cuenta para determinar su aplicación a otras poblaciones en esta situación.

RESULTADOS

En el Centro Médico Nacional de Occidente, UMAE Hospital de Pediatría, durante el periodo de estudio, comprendido entre el 01 de Mayo de 2010 al 01 de Diciembre del 2011, se realizó un total de 20 trasplantes de donador con muerte encefálica, de los cuales en 10 de ellos se utilizó basiliximab como parte de la inducción de la inmunosupresión, mientras que en los otros 10 restantes se usó timoglobulina, como parte inicial del estudio se describen los principales aspectos sociodemográficos de los pacientes en estudio, dentro de los que se considero el género, la edad, la talla, el peso; los resultados se expresan de acuerdo al inductor utilizado como parte de la inmunosupresión inicial, se utilizo para determinar el valor de p la chi cuadrada en caso de proporciones y la U de Mann Whitney para medianas, las características de ambos grupos se citan en la tabla 1.

Tabla 1. Aspectos sociodemográficos de pacientes pacientes trasplantados de donador con muerte encefálica, inducidos con basiliximab o timoglobulina.

	Grupo Basiliximab	Grupo	Valor de
	n = 10	Timoglobulina	p
		n = 10	
Género			
Masculino, n (%)	5 (50)	6 (60)	0.653
Femenino, n (%)	5 (50)	4 (40)	
Edad, mediana	13 (4-15)	13.5 (7-15)	0.490
(rango)			
Talla, mediana	126.5 (98-162)	132.5 (99-149)	0.596
(rango)			
Peso, mediana	25.5 (15-62)	26.5 (15-40)	0.733
(rango)			

Chi cuadrada para proporciones y U de Mann Whitney para medianas.

El diagnóstico etiológico de la enfermedad renal crónica terminal, de acuerdo a la clasificación referida en el protocolo, corresponde en su mayoría a causas no determinadas en ambos grupos de estudio, los resultados de estas se reportan en la tabla 2.

Tabla 2. Diagnóstico etiológico de la enfermedad renal crónica terminal, de los pacientes trasplantados de donador con muerte encefálica.

Etiología ERC	Grupo		Valor de p
	Basiliximab	Timoglobulina	
	n = 10	n = 10	
Estructurales, n (%)	2 (20)	0 (0)	
Hereditarias, n (%)	1 (10)	0 (0)	
Glomerulopatías, n (%)	1 (10)	2 (20)	
No determinada, n (%)	6 (60)	8 (80)	0.306

Chi cuadrada para proporciones.

La dosis total de timoglobulina que se utilizó como parte de la inducción del trasplante renal en cada paciente es referida en mg/kg de peso, reportándose la dosis total recibida por cada uno de los pacientes, se muestra en la tabla 3

Tabla 3. Dosis acumulada de timoglobulina utilizada como parte de la inducción del trasplante renal.

Dosis acumulada (mg/kg)	Grupo Timoglobulina
	n = 10
Mediana (rango)	4.2 (2.1-6.6)

U de Mann Whitney para medianas

Se tomaron solo 2 datos de los donadores que fueron la edad y el tiempo de isquemia fría, para cada uno de los grupos de estudio, los mismos son referidos en la tabla 4.

Tabla 4. Edad del donador e isquemia fría del injerto renal.

	Grupo Basiliximab	Grupo	Valor
	n = 10	Timoglobulina n = 10	de p
Edad del donador			
Mediana (rango)	12.3 (5 - 48)	8 (4 - 12)	0.646
Isquemia fría en horas			
Mediana (rango)	13.5 (3 - 23)	17.3 (9 - 25)	0.196

U de Mann Whitney para medianas.

Se formaron grupos de acuerdo a la terapia de inmunosupresión aplicada a cada paciente, tomando el esquema inicial y el referido al término del seguimiento de los pacientes, en ambos grupos la mayor parte se dio el manejo inicial con prednisona, ácido micofenólico y tacrolimus, no encontrando diferencias entre ambos grupos. En lo referido a la terapia de mantenimiento, se reporta 1 caso sin inmunosupresión el cual se asocio a pérdida inicial del injerto y otro solo con prednisona, asociado a pérdida funcional del injerto secundario a daño crónico por rechazos múltiples. Los fármacos que se utilizaron tanto de inicio y de mantenimiento se encuentran reportados en la tabla 5, se tomaron por grupos de medicamentos, realizándose asociaciones entre esteroides, inhibidores de calcineurinas, como es el caso de la ciclosporina y el tacrolimus, así como inhibidores de la síntesis de las purinas, en su caso la azatioprina y el ácido micofenólico, en cuanto a la terapia inicial, el sirolimus solo se reportó asociado a los previos en la terapia de mantenimiento.

Tabla 5. Inmunosupresión inicial y de mantenimiento en los pacientes receptores de trasplante renal de donador con muerte encefálica.

	Grupo Basiliximab n = 10	Grupo Timoglobulina n = 10	Valor de p
Inmunosupresion inicial:			
Pdn+MMF+Ciclosp, n (%)	3 (30)	0 (0)	
Pdn+MMF+Tacro, n (%)	6 (60)	5 (50)	
Pdn+Azat+Tacro, n (%)	1 (10)	4 (40)	
Pdn+MMF, n (%)	0 (0)	1 (10)	0.117
Inmunosupresion de mantenimiento:			
Ninguna, n (%)	0 (0)	1 (10)	
Pdn+MMF+Ciclosp, n (%)	3 (30)	0 (0)	
Pdn+MMF+Tacro, n (%)	6 (60)	4 (40)	
Pdn+Azat+Tacro, n (%)	0 (0)	3 (30)	
Pdn, n (%)	0 (0)	1 (10)	
Pdn+Azat+Sir, n (%)	1 (10)	0 (0)	
Pdn+MMF+Tacro+Sir, n (%)	0 (0)	1 (10)	0.109

Pdn: Prednisona; MMF: Acido micofenolico; Azat: Azatioprina; Ciclosp: Ciclosporina; Tacro: Tacrolimus; Sir: Sirolimus.

Chi cuadrada para proporciones.

El riesgo para desarrollar infección por citomegalovirus (CMV), se realiza mediante serología CMV IgG y constituye la base fundamental para estratificar el riesgo de infección y/o enfermedad y planificar las estrategias de prevención. Mediante la determinación de IgG anti-CMV, clasificamos tanto a los donantes como a los receptores de un trasplante renal, en riesgo bajo, intermedio o alto, el grupo en el que se utilizó basiliximab se reporta 5 de 10 casos como alto riesgo, y en el grupo de la timoglobulina 6 de 10 casos son de riesgo intermedio, sin tener una diferencia significativa, los resultados de las mismas se refieren en la tabla 6.

Tabla 6. Riesgo para desarrollar infección por CMV, de acuerdo a la serología donador-receptor de IgG para CMV.

Serología viral para CMV (Donador-Receptor)	Grupo Basiliximab n = 10	Grupo Timoglobulina n = 10	Valor de p
Riesgo Alto, n (%)	5 (50)	2 (20)	
Riesgo Intermedio, n (%)	3 (30)	6 (60)	
Riesgo Bajo, n (%)	2 (20)	2 (20)	0.319

Chi cuadrada para proporciones.

En las tablas 7, 8 y 9 nos muestran las cifras de laboratorio que se consideraron en el estudio, como es la hemoglobina, las plaquetas, leucocitos, linfocitos, neutrófilos, y creatinina, los que fueron tomadas previo al trasplante, además de 6 tomas posterior al mismo, a la semana, al mes, al tercer mes y las sucesivas con intervalo de 3 meses cada una. Los valores de laboratorio para la hemoglobina y las plaquetas se encuentran plasmados en la tabla 7, en donde se reporta una diferencia al día 7 con respecto a la hemoglobina, observándose una disminución al utilizar la timoglobulina como parte de la inmunosupresión de inducción con respecto al basiliximab, sin embargo de acuerdo al valor de p no se considero como significativa, por lo que con respecto a los niveles séricos de la hemoglobina no se presento ninguna diferencia en ambos grupos de estudios; se observo una diferencia en cuanto a las cifras de plaquetas en las muestras de laboratorio tomadas al día 0 y 7, en las que se reporta una disminución del recuento plaquetario al utilizar timoglobulina como parte de la inmunosupresión de inducción, las muestras de laboratorio en cuanto a la cifra de plaquetas que fueron tomadas posteriormente, en el mes 1, 3, 6 y 12 del estudio, no muestran diferencia en ambos grupos.

Tabla 7. Resultado de hemoglobina y plaquetas de los pacientes inducidos con basiliximab o timoglobulina

	Grupo Basiliximab	Grupo Timoglobulina	Valor
	n = 10	n = 10	de p
Hemoglobina			
mediana (rango)			
Día 0	10 (5.8-11.6)	8 (4.9-10.2)	0.216
Día 7	9 (7.6-10.9)	7 (5.7-11.4)	0.080
Mes 1	10 (8.8-11.4)	9 (7.7-12)	0.653
Mes 3	12 (6.9-14.3)	11 (6.3-13.4)	0.258
Mes 6	10.5 (6.8-16.8)	11 (8.8-13.8)	0.658
Mes 9	12 (7.7-15.9)	12 (9.1-14.2)	0.952
Mes 12	12 (6.5-14.8)	13 (10.2-14.6)	0.512
Plaquetas			
mediana (rango)			
Día 0	289 (247-369)	202.5 (175-394)	0.022
Día 7	325 (222-462)	225.5 (50-420)	0.050
Mes 1	349 (159-447)	312 (162-803)	0.696
Mes 3	332 (254-398)	305 (144-472)	0.958
Mes 6	314 (240-434)	204 (112-380)	0.143
Mes 9	283 (187-352)	287 (160-388)	0.814
Mes 12	248 (207-389)	319 (162-434)	0.340

U de Mann Whitney para medianas.

La cifra total de leucocitos y la de neutrofilos no demostró diferencia, se encontró una diferencia en el grupo tratado con timoglobulina en el que se observó una disminución de la cifra de linfocitos en día 7, mes 1 y 3, con respecto al uso del basiliximab, en el resto de las tomas no se observó diferencia, como se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Resultado de leucocitos, linfocitos y neutrofilos de los receptores.

	Grupo Basiliximab	Grupo	Valor
	n = 10	Timoglobulina n = 10	de p
Leucocitos			
mediana (rango)			
Día 0	7000 (4700-10200)	7050 (3500-13500)	0.902
Día 7	9700 (7800-15500)	7550 (2800-15800)	0.153
Mes 1	7700 (5900-13000)	6205 (3000-13000)	0.329
Mes 3	6400 (3800-8200)	5500 (3200-10200)	0.916
Mes 6	6205 (3510-7080)	7580 (2900-16700)	0.306
Mes 9	5560 (1360-8780)	6420 (3380-11990)	0.480
Mes 12	6930 (3740-11390)	9290 (5100-12070)	0.315
Linfocitos			
mediana (rango)			
Día 0	2150 (660-3940)	895 (100-3150)	0.102
Día 7	2450 (1490-3940)	750 (170-2630)	0.001
Mes 1	2220 (1250-3810)	1140 (230-2290)	0.003
Mes 3	2280 (600-2880)	1230 (460-2000)	0.039
Mes 6	1770 (610-3730)	970 (730-3020)	0.661
Mes 9	1940 (580-3210)	1375 (920-1620)	0.099
Mes 12	1770 (550-3510)	1560 (240-3090)	0.427
Neutrofilos			
mediana (rango)			
Día 0	4040 (2720-8930)	4385 (2770-12900)	0.369
Día 7	6170 (4200-13540)	5895 (2050-13780)	0.624
Mes 1	4550 (2090-8500)	4500 (2910-10910)	0.696
Mes 3	3290 (1070-4370)	3430 (1690-8110)	0.491
Mes 6	3150 (1360-4270)	4290 (1830-14740)	0.079
Mes 9	2660 (540-5050)	3855 (1300-10500)	0.289
Mes 12	3760 (2280-8200)	5300 (2760-11590)	0.153

U de Mann Whitney para medianas.

En cuanto a las cifras de creatinina plasmática, los resultados obtenidos en el grupo al que se aplicó basiliximab como parte de la inmunosupresión de inducción, en los receptores de trasplante renal de donador con muerte encefálica, no mostraron diferencia en ninguna de las tomas realizadas, con respecto a las cifras de creatinina encontradas en el grupo al que se le aplicó la timoglobulina, como se observa en la tabla 9.

Tabla 9. Resultado de las cifras de creatinina de los pacientes trasplantados, en los que se utilizó como parte de la inducción basiliximab o timoglobulina

	Grupo Basiliximab	Grupo	Valor
	n = 10	Timoglobulina n = 10	de p
Creatinina			
mediana (rango)			
Día 0	10.2 (6.9-18.4)	8.9 (6.7-12.3)	0.518
Día 7	1.36 (0.6-4.1)	2.77 (0.5-8)	0.096
Mes 1	0.87 (0.6-1.6)	1.27 (0.5-1.27)	0.059
Mes 3	0.85 (0.5-2.3)	1.11 (0.4-2.7)	0.165
Mes 6	1 (0.6-1.9)	1.53 (0.4-7)	0.841
Mes 9	0.9 (0.5-1.9)	0.94 (0.2-1.7)	0.166
Mes 12	1.6 (0.6-8)	1.14 (0.3-2)	0.109

U de Mann Whitney para medianas.

El grado de proteinuria, fue estimado de 2 formas diferentes, en caso de contar con recolección de orina de 24 horas y cuantificación de proteínas se tomó el valor correspondiente a la clasificación de la misma como leve, moderada o severa, y en caso de muestra única de orina, se tomó el valor reportado en el examen general de orina; de acuerdo a los resultados encontrados en los grupos de estudio, tanto los paciente inducidos con basiliximab y en los que se aplicó la timoglobulina como parte de la inmunosupresión de inducción, no mostraron diferencia significativa, como se reporta en la tabla 10.

Tabla 10. Grado de proteinuria en quienes se aplico basiliximab o timoglobulina.

Proteinuria	Grupo Basiliximab	Grupo Timoglobulina	Valor de p
	n = 10	n = 10	
Día 0			0.153
Leve, n (%)	3 (30)	0 (0)	
Moderada, n (%)	0 (0)	1 (10)	
Severa, n (%)	1 (10)	1 (10)	
Día 7			0.620
Leve, n (%)	5 (50)	5 (50)	
Moderada, n (%)	1 (10)	0 (0)	
Severa, n (%)	2 (20)	2 (20)	
Mes 1			0.160
Leve, n (%)	3 (30)	5 (50)	
Moderada, n (%)	1 (10)	2 (20)	
Severa, n (%)	1 (10)	2 (20)	
Mes 3			0.097
Leve, n (%)	3 (30)	1 (10)	
Moderada, n (%)	1 (10)	0 (0)	
Severa, n (%)	1 (10)	5 (50)	
Mes 6			0.532
Leve, n (%)	3 (30)	2 (20)	
Moderada, n (%)	1 (10)	0 (0)	
Severa, n (%)	1 (10)	3 (30)	
Mes 9			0.221
Leve, n (%)	5 (50)	1 (10)	
Moderada, n (%)	0 (0)	1 (10)	
Severa, n (%)	1 (10)	0 (0)	
Mes 12			0.664
Leve, n (%)	5 (50)	3 (30)	
Moderada, n (%)	1 (10)	1 (10)	
Severa, n (%)	1 (10)	0 (0)	

Chi cuadrada para proporciones.

No se encontró diferencia en los grupos tratados con basiliximab con respecto a timoglobulina, en cuanto a la frecuencia, tiempo de presentación y tipo de rechazo; tampoco hubo diferencia en ambos grupos con respecto al retardo en la función del injerto y los días de recuperación. Como se muestra en la tabla 11

Tabla 11. Características del rechazo y del retardo en la función del injerto, en los pacientes que recibieron basiliximab o timoglobulina como parte de la inmunosupresión de inducción.

	Grupo Basiliximab	Grupo Timoglobulina	Valor de p
	n = 10	n = 10	
Rechazo			
Si, n (%)	4 (40)	4 (40)	
No, n (%)	6 (60)	6 (60)	1.0
Tipo de Rechazo			
Celular, n (%)	1 (10)	1 (10)	
Humoral, n (%)	0 (0)	1 (10)	
Mixto, n (%)	3 (30)	2 (20)	0.549
Presentación en meses posterior al trasplante, mediana (rango)			
	2.5 (1-5)	4.5 (1-11)	0.369
Numero de rechazos en 12 meses, mediana (rango)			
	2.5 (2-4)	1.5 (1-2)	0.063
Retardo en la función del injerto			
Si, n (%)	3 (30)	7 (70)	
No, n (%)	7 (70)	3 (30)	0.074
Días en caso de recuperación Mediana (rango)			
	12 (5-21)	7 (4-365)	0.908

Chi cuadrada para proporciones y U de Mann Whitney para medianas.

En la tabla 12 se muestran los reportes del servicio de patología, de la primera biopsia realizada en los pacientes que presentaron disfunción del injerto renal, en la que se refiere no hubo diferencia en cuanto a los pacientes a los que se les manejo con timoglobulina con los de basiliximab.

Tabla 12. Reporte del servicio de patología de la primera biopsia tomada en los pacientes que presentaron disfunción de injerto.

Diagnostico de la primer biopsia	Grupo Basiliximab n = 10	Grupo Timoglobulina n = 10	Valor de p
2b) II, n (%)	1 (10)	0 (0)	
4a) IA, n (%)	3 (30)	2 (20)	
4a) IB, n (%)	0 (0)	1 (10)	
NTA, n (%)	1 (10)	1 (10)	
Recidiva Enf. Base, n (%)	0 (0)	1 (10)	
MAT/necrosis, n (%)	0 (0)	2 (20)	0.415

Chi cuadrada para proporciones.

El tratamiento dado a los pacientes en cada uno de los grupos formados, se encuentra descrito en la tabla 13, en la que se observa que el manejo dado a los pacientes con timoglobulina en 6 de 10 pacientes fue dado solo con bolos de metilprednisolona, el cual fue administrado previo a tener el resultado de la biopsia, en los pacientes a los que se les aplico basiliximab como inducción se observó que en 3 de 10 pacientes se administró bolos de metilprednisolona; en uno de los 10 pacientes de cada grupo fue necesario el manejo con bolos de metilprednisolona asociado a timoglobulina, ya que se comportaron como corticorresistentes, en uno de los casos que se manejaron con basiliximab se dio manejo con bolos de metilprednisolona, y posterior a resultados de la biopsia se agregó manejo con inmunoglobulina IV, plasmaferesis y rituximab, sin embargo no se tuvo una diferencia significativa para el tratamiento en ambos grupos.

Tabla 13. Manejo dado a los pacientes que presentaron disfunción de injerto, a los que se les realizó la primera biopsia indicada.

Tratamiento en la primera biopsia	Grupo Basiliximab n = 10	Grupo Timoglobulina n = 10	Valor de p
M PD, n (%)	3 (30)	6 (60)	
M PD + ATG, n (%)	1 (10)	1 (10)	
M PD + IG IV + Plasm + Rituximab, n (%)	1 (10)	0 (0)	0.424

Chi cuadrada para proporciones.

M PD: bolos de metilprednisolona a 1gr/m² (5 dosis); ATG: Timoglobulina bolos de 0.5 a 1.5 mg/kg/día; IG IV: Inmunoglobulina intravenosa, dosis de 400 mg/kg/día (5 dosis); Plasm: Plasmáferesis (5 sesiones); Rituximab: Rituximab dosis de 375 mg/m² dosis única.

Se recabaron los resultados de las biopsias realizadas a los pacientes trasplantados del estudio, y de acuerdo al diagnóstico patológico, se realizó la correlación entre los 2 grupos de estudio que son los grupo de pacientes a los que se les aplicó como parte de la inmunosupresión de inducción basiliximab o timoglobulina, la relación entre cada grupo del diagnóstico por biopsia se expresan en la tabla 14, en donde nos muestra que no hubo diferencia entre ambos grupos de estudios en ninguno de los diagnósticos descritos por el servicio de patología, en el grupo de pacientes inducidos con basiliximab se encontró en 4 de 10 pacientes el rechazo IA de banff, mientras que en los que se realizó la inducción con timoglobulina lo presentaron en 2 de 10 casos, la presentación como rechazo humoral o mixto en ambos grupos fue 3 de 10 casos, se presentaron 2 casos de microangiopatía trombótica en el grupo que se utilizó timoglobulina como parte de la inducción, los cuales se asociaron a tiempos de isquemia fría prolongada.

Tabla 14. Diagnósticos por patología, presentes en los pacientes trasplantados de donador de muerte encefálica

Diagnósticos por biopsia	Grupo Basiliximab n = 10	Grupo Timoglobulina n = 10	Valor de p
2b) II, n (%)	1 (10)	1 (10)	1.0
4a) IA + 2b) II, n (%)	1 (10)	0 (0)	0.305
4a) IB + 2b) II, n (%)	1 (10)	2 (20)	0.531
4a) IA, n (%)	4 (40)	2 (20)	0.329
4a) IB, n (%)	0 (0)	1 (10)	0.305
5 III, n (%)	1 (10)	0 (0)	0.305
NTA, n (%)	1 (10)	1 (10)	1.0
Rec. Enf. Base, n (%)	0 (0)	1 (10)	0.305
MAT/necrosis, n (%)	0 (0)	2 (20)	0.136
Tox. ICN, n (%)	0 (0)	1 (10)	0.305

Chi cuadrada para proporciones.

2b) II: Cambios mediados por anticuerpos; anticuerpos específicos de donante y c4d+ o histología específica (glomerulitis con marginación y/o trombosis).

4a) IA: Rechazo mediado por linfocitos T; inflamación intersticial significativa (>25% del parénquima, i2-3) con focos de tubulitis moderada (t2).

4a) IB: Rechazo mediado por linfocitos T; inflamación intersticial significativa (>25% del parénquima, i2-3) con focos de tubulitis grave (t3).

5 III: Fibrosis intersticial y atrofia tubular sin datos de etiología específica del 25-50% del área cortical

NTA: Necrosis tubular aguda

Rec. Enf. Base: Recidiva de la enfermedad de base (GSFS)

MAT/necrosis: Microangiopatía trombótica con necrosis >40%

Tox. ICN: toxicidad por inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus)

Las complicaciones que presentaron los pacientes dentro de los 12 meses de seguimiento se compararon entre ambos grupos, a los que se les aplicó timoglobulina como parte de la inmunosupresión de inducción presentaron en 1 de 10 casos, una de las siguientes recidiva de la enfermedad de base, necrosis ureteral, fistula ureteral o vesical, hemorragia de la anastomosis, sin tener una diferencia estadística. La infección por CMV, la toxicidad por ICN y el sangrado intraabdominal se observó en 1 de 10 casos en ambos grupos, las infecciones bacterianas se presentaron en 7 de 10 casos en los pacientes que se les aplicó basiliximab, contra 4 de 10 casos en los inducidos con timoglobulina. La

pérdida del injerto ya sea por pérdida inicial o secundaria a rechazo, fue similar en ambos grupos, como se muestra en la tabla número 15.

Tabla 15. Complicaciones observadas en los grupos inducidos con basiliximab y timoglobulina respectivamente.

Complicaciones	Grupo		Valor de p
	Basiliximab	Timoglobulina	
	n = 10	n = 10	
Recidiva EB, n (%)	0(0)	1(10)	0.305
Toxicidad por ICN, n (%)	1(10)	1(10)	1.0
Sangrado intraabdominal, n (%)	1(10)	1(10)	1.0
Necrosis ureteral, n (%)	0(0)	1(10)	0.305
Fistula ureteral, n (%)	0(0)	1(10)	0.305
Fistula vesical, n (%)	0(0)	1(10)	0.305
Hemorragia de la anastomosis, n (%)	0(0)	1(10)	0.305
Trombosis, n (%)	0(0)	1(10)	0.305
Infección CMV, n (%)	1(10)	1(10)	1.0
Infección bacteriana, n (%)	7(70)	4(40)	0.178
Pérdida función del injerto, n (%)	1(10)	2(20)	0.531

Chi cuadrada para proporciones.

ICN: inhibidor de calcineurinas. EB: Enfermedad de base. CMV: Citomegalovirus

DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó a pacientes pediátricos a los que se les realizó un trasplante renal de donante en muerte encefálica, los cuales se dividieron en 2 grupos, en el primero se tomaron aquellos pacientes a los que se les aplicó como parte de la inmunosupresión de inducción del trasplante basiliximab y en el segundo grupo a los pacientes que recibieron timoglobulina, las características sociodemográficas que fueron analizadas resultaron similares en ambos grupos, sin tener una diferencia estadística en ninguna de las variables; en ambos grupos la principal etiología de la enfermedad renal crónica terminal fue no determinada con un total de 6 de los 10 casos de los pacientes que recibieron basiliximab y 8 de los 10 casos que recibieron timoglobulina; la mediana para la dosis acumulada en miligramos por kilogramo de peso para los pacientes quienes recibieron timoglobulina fue de 3.5, la dosis referida en la literatura varía, de 1.5 a 5 mg/kg/día para los pacientes adultos(10), sin embargo para los pacientes pediátricos se considera menor, refiriéndose 2 mg/kg/día (14), aunque en otros estudios se refiere que fue utilizada a dosis acumulada media de 6.5 mg/kg, y que puede utilizarse a dosis más baja de hasta 1.5 mg/kg (12), en este estudio se comenta que la incidencia de rechazo agudo, infección y cáncer no difieren significativamente entre los pacientes que reciben la dosis total, con respecto a una dosis baja de timoglobulina. La mediana para la edad del donador en el grupo inducido con basiliximab fue de 7 años y para el grupo de la timoglobulina de 9 años; y para la isquemia fría fue de 13.5 horas para el grupo que al que se aplicó basiliximab y de 17.3 horas para el de timoglobulina, estas diferencias no fueron significativas de acuerdo al valor de $p(0.196)$; los esquemas tanto de inmunosupresión inicial, como de mantenimiento fueron similares para ambos grupos; el riesgo para desarrollar infección por CMV en los pacientes inducidos con basiliximab fueron de alto riesgo 5 de 10 casos, mientras que para los inducidos con timoglobulina el riesgo principal fue el intermedio con 6 de los 10 casos estudiados, no se evidenció una diferencia por el valor de $p(0.319)$.

De acuerdo a los parámetros previamente descritos, tanto el grupo de pacientes tratados con basiliximab como el grupo manejado con timoglobulina

utilizados como inductores del trasplante renal en donador de muerte encefálica, se consideran como muestras homogéneas, por lo que los resultados en la comparación de la toma seriada de laboratorios, y la evolución clínica a 12 meses de los pacientes trasplantados en cuanto a número de eventos de disfunción de injerto, desarrollo de rechazo y otras complicaciones, son comparables entre sí.

Dentro de los estudios de laboratorio analizados para cada medicamento, se reporta una disminución de los niveles de plaquetas al día 0 y 7 posterior a la realización del trasplante renal, con diferencia estadística por el valor de $p(0.022$ y 0.050 respectivamente), dentro de los efectos secundarios reportados de los medicamentos, se ha reportado una disminución en el recuento plaquetario en los pacientes tratados con timoglobulina, en comparación con basiliximab, sin notar una diferencia significativa a los 14 días posterior al trasplante (14), aunque en el estudio de Noel C et al, solo se presento la disminución durante la primer semana (11); los cuales es igual que lo reportado en este estudio, aunque solo se tomo el valor de la plaquetas a la primera semana, sin tener datos hasta la toma que se realizo al mes y las posteriores al trasplante, las cuales no demostraron diferencias significativas. Se reporta en la literatura disminución en cuanto a la cifra de leucocitos totales durante las 2 primeras semanas de evolución pos trasplanté en los pacientes que reciben timoglobulina(11,12), en el estudio realizado no se encontró diferencia en cuanto a las cifras de leucocitos totales ni de neutrófilos, sin embargo se encontró una disminución en la cifra de linfocitos, la cual se refiere en el estudio de Noel C. et al que presentaron la disminución más importante a la semana, y fue significativa al año del trasplante(11) en nuestro estudio, los pacientes que recibieron timoglobulina, presentaron una disminución en el recuento de linfocitos la cual fue significativa con valores de $p 0.001$, 0.003 y 0.039 en la toma realizada al día 7, a los meses 1 y 3 respectivamente, , con respecto a los pacientes a los que se les aplico basiliximab; a partir del sexto mes y hasta el año postrasplante no se encontró diferencia entre ambos grupos; no se encontró diferencia significativa en cuanto a las cifras de creatinina, la cual es esperada, ya que en la mayoría de los estudios publicados no se encuentra una diferencia en cuanto a la sobrevida y función del injerto al año del trasplante(9, 11, 12, 14, 16, 18). El grado de proteinuria

tanto en pacientes inducidos con basiliximab como con timoglobulina fue similar, sin encontrar diferencia estadística.

En cuanto a la presentación de rechazo se observó la misma frecuencia para los 2 grupos, en cada grupo 4 de 10 pacientes lo presentaron, lo cual difiere de lo descrito en un estudio pediátrico de Zamora et al en el que se reportó 1 rechazo en los 15 pacientes tratados con basiliximab y 4 de 15 pacientes tratados con timoglobulina(14), tampoco concuerda con el estudio realizado en adultos por Noel C en el que se reportan 13 rechazos en 113 pacientes tratados con timoglobulina vs 35 rechazos en 114 pacientes del grupo tratado con basiliximab (11), en el estudio de Brennan DC, et al, se reporta la presencia de rechazo agudo en los pacientes tratados con timoglobulina de 15.6% vs. 25.5% de los tratados con basiliximab(12); de acuerdo al tipo de rechazo se observó en uno de los 10 pacientes de cada grupo, la presencia de rechazo celular, siendo más frecuente la presentación como rechazo mixto, 3 de 10 pacientes en el grupo tratado con basiliximab y 2 de 10 pacientes en el grupo tratado con timoglobulina; la mediana para la presentación del rechazo en meses, posterior al trasplante en el grupo de basiliximab fue a los 2.5 meses, y para los pacientes que fueron tratados con timoglobulina de 4.5 meses, la mediana para el número de rechazos que presentaron los pacientes inducidos con basiliximab fue mayor, 2.5 vs 1.5 en comparación con los inducidos con timoglobulina, valor de p de 0.063; en un estudio realizado a pacientes adultos se encontró una disminución en cuanto al número de rechazos, el tiempo de presentación y la gravedad de los mismos en los pacientes manejados con timoglobulina, en comparación con basiliximab(12), sin embargo en nuestro estudio no se encontró un resultado significativo para estos parámetros

Se valoró el retardo en la función del injerto y el tiempo en días en caso de recuperar la función del mismo, en el grupo de pacientes inducidos con timoglobulina se presentó retardo en la función del injerto en 7 de 10 casos y en los inducidos con basiliximab solo en 3 de 10 casos, posiblemente fue asociado a un mayor tiempo estimado de isquemia fría en los pacientes que recibieron timoglobulina; la incidencia en el retardo de la función del injerto fue evaluada en el estudio de Brennan DC en el que la reportan similar en ambos grupos (12). El tiempo al que se recuperó la función del injerto fue menor para

los tratados con timoglobulina 7 días, contra 12 días de los tratados con basiliximab, estas diferencias no tuvieron significado estadístico, valor de $p = 0.074$. En el estudio de Yarlagadda SG et al se reporta que los pacientes con función renal retrasada tienen un riesgo de pérdida de injerto un 41% mayor que los que tienen función renal inmediata, y este riesgo es superior en el primer año de trasplante, en nuestro estudio 10 de los 20 pacientes presentaron disfunción del injerto, 2 de los cuales perdieron el injerto, dentro de los pacientes que tuvieron una función renal inmediata solo 1 perdió el injerto. En cuanto a los diagnósticos emitidos por el servicio de patología, de las biopsias de los injertos renales, se reportó como principal para el grupo tratado con basiliximab en 4 casos el rechazo IA de la clasificación de Banff. La principal complicación observada en los pacientes tanto en los tratados con timoglobulina y basiliximab fueron las infecciones de origen bacteriano, presentando 7 de 10 casos de los inducidos con basiliximab y en 4 de los 10 casos de los inducidos con timoglobulina, la diferencia no fue significativa por el valor de $p = 0.178$, el resto de las complicaciones solo se reportaron en uno de 10 casos en estudio. Se reporta que la aplicación de timoglobulina incrementa el riesgo de infecciones y los pacientes pueden beneficiarse de estrategias profilácticas, en nuestro hospital se da manejo con trimetoprim-sulfametoxazol, valganciclovir, fluconazol a los pacientes que reciben la timoglobulina, con estas estrategias, se ve una menor frecuencia de infecciones con respecto al uso de basiliximab. No se documentó ninguna reacción inmediata a la aplicación de la inducción en los pacientes tratados con basiliximab ni en los tratados con timoglobulina, para el primero no se dio manejo previo, y previo a la aplicación de la timoglobulina se manejó con esteroides, antihistamínicos y antipiréticos. La infección activa por CMV se presentó en uno de los 10 casos, de cada grupo, la cual se reporta más alta en los pacientes tratados con basiliximab, en comparación con los pacientes que reciben timoglobulina (12, 14), la pérdida del injerto se observó en 2 de 10 pacientes tratados con timoglobulina y en 1 de 10 pacientes tratados con basiliximab, no hubo diferencia significativa valor de $p = 0.531$, por lo que lo encontrado en nuestro estudio en comparación con lo reportado en cuanto a la sobrevida del injerto al año del trasplante no difiere en los 2 grupos (12, 14, 16, 18).

CONCLUSIONES

- En el presente estudio no observamos diferencia estadística en cuanto a número de rechazos en ambos grupos
- No encontramos diferencia en cuanto a pérdida del injerto, recuperación de la función entre los 2 grupos
- En el presente estudio se documentan 2 casos de microangiopatía trombotica en el injerto renal, ambos en el grupo tratado con timoglobulina, sin embargo, no se puede evidenciar que esta influya en el hallazgo histológico y consecuentemente en la pérdida del injerto.
- No evidenciamos dosis inadecuada en ninguno de los 2 grupos, la timoglobulina y el basiliximab se administraron de acuerdo a lo establecido por otros grupos
- La principal complicación observada en los pacientes tanto en los tratados con timoglobulina y basiliximab fueron las infecciones de origen bacteriano, presentando 7 de 10 casos de los inducidos con basiliximab y 4 de los 10 casos de los inducidos con timoglobulina. La infección activa por CMV se presentó en uno de los 10 casos, de cada grupo, la pérdida del injerto se observó en 2 de 10 pacientes tratados con timoglobulina y en 1 de 10 pacientes tratados con basiliximab; en uno de los 10 pacientes de cada grupo se presentó sangrado intraabdominal y toxicidad por ICN; en los pacientes inducidos con timoglobulina se presentó en uno de los 10 casos recidiva de la enfermedad de base, necrosis ureteral, fístula ureteral o vesical, sin embargo de acuerdo a los resultados, no se presentó diferencia estadística.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605-612.
- 2 B. Domínguez-Gil y J. Pascual El trasplante renal de donante vivo en España: una gran oportunidad *Nefrología* 2008; 28 (1)143-147
- 3 J. M. Campistol Sirolimus y trasplante renal Hospital Clínic de Barcelona 2006; 26(Supl 2):1-2.
- 4 Zúñiga Armendáriz. The acute renal rejection in renal transplantation. *Nefrología Mexicana* 2001;22(3) 115-126
- 5 P. Martín, P. Errasti. Kidney transplant. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2006; 29 (Supl. 2): 79-92. Dpto. de Nefrología. Clínica Universitaria. Pamplona.
- 6 Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Jr., Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1039-47.
- 7 Opelz G, Döhler B. Collaborative Transplant Study. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* 2009;87(6):795-802.
- 8 L. Guirado, E. Vela, M. Clèries, J. M. Díaz, C. Facundo y R. García-Maset ¿Por qué el trasplante renal de donante vivo da mejores resultados que el trasplante renal de donante cadáver. Barcelona. *Nefrología* 2008; 28 (2): 159-167
- 9 Rhee J, Al-Mana N, Freeman R. Immunosuppression in high-risk transplantation. Source Department of Surgery, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts 02111, USA *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jul; 24(7):2258-69. Epub 2009 Apr 17.
- 10 Federico Oppenheimer Salinas, Julio Pascual Santos, Luis Pallardó Mateu. Inmunosupresión en el trasplante renal. *Nefrología al día.* 2010 p. 731-747

- 11 Noel C, Abramowicz D, Durand D, Mourad G, Lang P, Kessler M, et al. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(6):1385-92.
- 12 Brennan DC, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1967-77.
- 13 Webster AC, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2004;77:166-76.
- 14 Zamora, O. Berbel, J. Simón y M. J. Sanahuja. Anticuerpo monoclonal anti-CD25 frente a anticuerpos policlonales en el trasplante renal pediátrico. *Nefrología* 2002; 22(1): p. 66-70
- 15 J. M. Campistol Inducción. Aula sobre trasplante de órganos sólidos. Hospital Clínic de Barcelona 2002: p. 1-19.
- 16 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Trasplant Work Group KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
- 17 T. Kälble, A. Alcaraz, K. Budde, U. Humke, G. Karam, M. Lucan, G. Nicita, C. Süsal Guidelines on Renal Transplantation © European Association of Urology 2009: p 59-60
- 18 Stanley Goldfarb, Jeffrey S. Berns, *John P. Vella, Gabriel M. Danovitch* *Nephrology Self-Assessment Program* January 2008 7(1): 23-27. NephSAP® (Print: 1536-836X; Online: 1934-3175) ©2008 by The American Society of Nephrology

A N E X O S

H O J A D E R E C O L E C C I O N D E D A T O S

Fecha de realización del trasplante:_____

Terapia inmunosupresora de inducción:

Basiliximab (1) Timoglobulina (2) (dosis acumulada)_____ mg/Kg

Terapia inmunosupresora de mantenimiento inicial

PDN + MMF + CICLOSPORINA (1) PDN + MMF + TACROLIMUS (2)

PDN + AZA + CICLOSPORINA (3) PDN + AZA + TACROLIMUS (4)

Terapia inmunosupresora de mantenimiento actual:

RECEPTOR

Nombre: _____ No de Afil. _____

Edad (años): _____ Sexo: 1= (M); 2= (F) peso (Kg): _____ talla (cm): _____

Diagnostico:

Anomalías estructurales (reflujo, obstrucción, hipoplasia-displasia) (1)

Nefropatías hereditarias (cistinosis, oxalosis, Alport, nefronoptosis) (2)

Glomerulopatías (3)

Enfermedades vasculares sistémicas (incluyendo síndrome hemolítico urémico) (4)

No determinada (5)

DONADOR MUERTE ENCEFALICA

Edad (años): _____ Isquemia fría (horas): _____

Serología CMV Donador-Receptor Riesgo: ALTO (1) INTERMEDIO (2) BAJO (3)

LABORATORIOS:

	Día 0	Día 7	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 9	Mes 12
Hemoglobina							
Plaquetas							
Leucos							
Linfocitos							
Neutrofilos							
Creatinina							
Grado de Proteinuria							

Proteinuria leve: igual o menor a 30 mg/dl ó 4 a 20 mg/h/m² SC

Proteinuria moderada: 30 a 100 mg/dl ó 21 a 40 mg/h/m² SC

Proteinuria severa: mayor a 300 mg/dl o mayor de 40 mg/h/m² SC

Rechazo: 1(si) 2(no) Celular (1) Humoral (2)

Tiempo de presentación posterior al trasplante (meses): _____

Numero de rechazos en 12 meses: _____

Diagnósticos por Biopsia, de acuerdo a categorías de diagnóstico de la biopsia del injerto renal
Banff '09 actualización:

- (1) Normal
- (2) Cambios mediados por anticuerpos: a), b), c).
- (3) Cambios borderline.
- (4) Rechazo agudo mediado por células T a) IA, IB, IIA, IIB, III b)
- (5) Fibrosis intersticial y atrofia tubular sin evidencia de ninguna etiología específica I
II,III
- (6) Otros

Manejo del evento de Rechazo

- 1.-MPD 2.-MPD + ATG 3.-MPD + Plasmáferesis, inmunoglobulina, rituximab
- 4.-MPD + ATG + Plasmáferesis, inmunoglobulina, rituximab

Primero: Diagnóstico _____ Manejo _____
 Segundo: Diagnóstico _____ Manejo _____
 Tercero: Diagnóstico _____ Manejo _____
 Cuarto: Diagnóstico _____ Manejo _____

Retardo en la función del injerto 1(si) 2(no)
 Días transcurridos en caso de recuperación _____

COMPLICACIONES OBSERVADOS EN LOS 12 MESES DE SEGUIMIENTO

Recidiva de la enfermedad de base (1)	Complicaciones Urológicas (4)	Complicaciones Infecciosas Otras (7)
Toxicidad ICN (2)	Complicaciones Vasculares (5)	Perdida de la función del injerto (8)
Complicaciones intraabdominales (3)	Complicaciones Infecciosas CMV (6)	Muerte (9)

Complicaciones intraabdominales	Complicaciones Urológicas	Complicaciones Vasculares	Complicaciones Infecciosas Otras
1.-Sangrado	1.-Necrosis ureteral	1.-Hemorragia	1.-Virales
2.-Perforación	2.-Fístula ureteral	2.-Estenosis	2.-Bacterianas
3.-Obstrucción intestinal	3.-Obstrucción ureteral	3.-Trombosis	3.-Micóticas
4.-Linfocele	4.-Fístula vesical	4.-Ausente	4.-Sin germen aislado
5.-Ausente	5.-Atrofia testicular		5.-Ausente
	6.-Hidrocele		
	7.-Ausente		

C R O N O G R A M A D E A C T I V I D A D E S

*COMPARACION DE LA INDUCCION CON BASILIXIMAB Y TIMOGLOBULINA
EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL PEDIATRICO DE DONANTE
CON MUERTE ENCEFALICA.*

Actividad	M a y o a S e p t i e m b r e d e 2 0 1 2	O c t u b r e a D i c i e m b r e d e 2 0 1 2	D i c i e m b r e a E n e r o d e 2 0 1 2	E n e r o a F e b r e r o d e 2 0 1 2	F e b r e r o d e 2 0 1 2
Revisión de la literatura					
Elaboración del protocolo					
Autorización del proyecto					
Recolección de la información					
Procesamiento y análisis de resultados					
Elaboración del informe final					
Envío del manuscrito a publicación					