

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

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

DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA Y METABOLISMO MINERAL

Comparación de la eficiencia y seguridad de las diferentes terapias de inducción en receptores de trasplante renal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGIA

P R E S E N T A:

DR. MARCO ANTONIO SERRANO TRACONIS



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

TUTORES DE TESIS:
**DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO
DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA**

PROFESOR TITULAR:
DR. RICARDO CORREA-ROTTER

MÉXICO, D.F; JUNIO 2013.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorización de tesis:

Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Ricardo Correa-Rotter

Profesor Titular del curso de Nefrología y Metabolismo Mineral del INCMNSZ

Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro

Profesor Adjunto del curso de Nefrología y Metabolismo Mineral del INCMNSZ

Introducción

La enfermedad renal crónica terminal (ERCT) representa un problema de salud pública a nivel mundial. La prevalencia a nivel nacional se ha estimado en 1,142 casos por millón de habitantes⁽¹⁾. En el último informe del registro americano de enfermedad renal (USRDS) del año 2012, se informó una incidencia en los estados de Jalisco y Morelos de 420 y 600 pacientes por millón de habitantes respectivamente. Estos datos, aunque no generalizables en nuestro territorio, representan una de las mayores incidencias a nivel mundial.

El trasplante renal (TR) es considerado el tratamiento de elección en la mayoría de los casos de ERCT. La mortalidad del paciente en terapia de sustitución renal, ya sea diálisis peritoneal o hemodiálisis es mas elevada que la de los pacientes que recibieron un trasplante renal. Esto ha sido ampliamente descrito y recientemente reafirmado por un extenso metanálisis con mas de 1.9 millones de pacientes donde se vio una reducción en el riesgo cardiovascular y mejoría en la calidad de vida ⁽²⁾. Un experiencia latinoamericana nos muestra resultados similares; donde la sobrevida al año, al quinto y décimo año fue 95.2, 88 y 78.8% en los pacientes con trasplante renal y 90.6, 62.7 y 39.8% en pacientes con hemodiálisis ⁽³⁾

La mortalidad disminuye a menos del 5% anual con el TR, lo que hace prioritario en todo sistema de salud el aumento en el número de trasplantes. En México en el 2012 se realizaron 2,213 trasplantes de los cuales el 70.5% son de donador vivo. ⁽⁴⁾

Desde la realización del primer trasplante renal en 1954, la expectativa de vida de los pacientes ha mejorado y sigue mejorando a través del tiempo. Las directrices claramente se dirigieron a aumentar la potencia del esquema inmunosupresor para impactar en la sobrevida del injerto y del paciente. En los años 60 la incidencia de rechazo inmunológico en el primer año era del 80% y

sobrevida del paciente del 40%. Una década más tarde, con esquemas inmunosupresores a base de azatioprina y prednisona, la incidencia de rechazo disminuyó al 60% y la sobrevida del injerto aumentó al 65%. A partir de 1964 en la mayor parte del mundo se adoptó el uso de la doble terapia como parte del esquema en los trasplantes renales. En la década siguiente la mortalidad y morbilidad asociada a trasplante cadavérico era del 50% anual; con la incorporación de globulina antilinfocito (ALG) disminuyó la tasa de rechazo; aunque su desuso vino posteriormente por la dificultad para estandarizar el producto y sus efectos adversos.

Fue hasta inicios de los años 80 tras la introducción de los inhibidores de calcineurina donde se impactó de manera más significativa la evolución de la sobrevida del injerto y del paciente. El primer medicamento de este grupo es la ciclosporina A (CyA) y la incidencia de rechazo disminuyó al 45% y la sobrevida del injerto a un año aumentó al 90%. En últimos años, la introducción de varios medicamentos como el mofetil micofenolato (MMF), el tacrolimus y el sirolimus, entre otros, en los esquemas de inmunosupresión de mantenimiento, así como la introducción de anticuerpos monoclonales humanizados o timoglobulina como esquemas de inducción, ha permitido disminuir la incidencia de episodios de rechazo agudo.

En la actualidad, en los Estados Unidos, la posibilidad de pérdida del injerto por cualquier causa en el primer año, es del 3% para donador vivo y 9% en donador cadavérico, lo que va de la mano con la reducción en la incidencia de episodios de rechazo agudo, la cual oscila entre el 10 y 15%. A 10 años la sobrevida del injerto de donador cadavérico es del 36% mientras que en donador vivo es del 56%.

Como claramente se ha expuesto, estos beneficios en mortalidad y función del injerto a un año, han sido proporcionales al aumento en la potencia del régimen inmunosupresor. Sin embargo, todo tiene un precio, y esta eficacia va de la

mano con una mayor vulnerabilidad ante agentes oportunistas y malignidad. Actualmente las principales causas de mortalidad en el paciente con trasplante renal (pTR) en orden de importancia son: de origen cardiovascular (30%), infecciosas (22%) y malignidad (10%). Durante el primer año después del trasplante la tasa de hospitalizaciones por cualquier causa es del 1.3 eventos por año, siendo las más importantes, las causas infecciosas, relacionadas al injerto y cardiovasculares.

La contribución de los agentes inmunosupresores a dicha morbilidad y mortalidad se debe evaluar en cada centro. La epidemiología, principalmente de agentes infecciosos, en nuestra población tiene diferencias sustanciales con respecto a los sitios de origen de los principales ensayos clínicos. De esta manera, el presente estudio pretende tomar la experiencia de los últimos 4 años ante la introducción de timoglobulina en el esquema inmunosupresor de inducción y evaluar su seguridad y eficacia en nuestra población.

Marco teórico

La insuficiencia renal crónica (ERC) en el mundo tiene una alta incidencia en la población. En los Estados Unidos de América la ERC de cualquier grado esta presente en el 13% de la población general y en estadios 4 a 5 de la clasificación KDOQI en un 13.5 a 15.8% de la misma (⁵). En México se carece de estadísticas sobre la incidencia y prevalencia enfermedad; se estima que pudiera existir un incidencia de 377 casos por millón de habitantes, con mas de 85000 pacientes en terapia sustitutiva de los cuales probablemente mas del 80% son atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social (⁴).

Una vez que el paciente con ERC avanzada es referido al nefrólogo, se debe evaluar la mejor terapia sustitutiva para el paciente en cuestión: hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal. Como mencionado anteriormente, el trasplante mejora la calidad de vida y reduce la mortalidad en la mayoría de los pacientes cuando se compara con terapias dialíticas, por lo tanto, en todos los casos en que sea factible, es esta la opción terapéutica ideal.

El manejo del trasplante renal ha evolucionado hacia la búsqueda de la disminución de la tasa de eventos de rechazo agudo al año y a aumentar la sobrevida del injerto. Entre las maniobras usadas se ha incluido el empleo de una cuidadosa valoración inmunológica pre trasplante, el uso de esquemas de inducción y por supuesto, esquemas de inmunosupresión de mantenimiento adecuados.

INMUNOLOGIA DEL TRASPLANTE

Todas las células nucleadas expresan el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC); cuya función es mostrar pequeños fragmentos de proteínas endógenas y exógenas a los linfocitos T. La expresión del MHC en tejido trasplantado actúa

como estímulo y blanco de la respuesta al rechazo inmunológico.

El sistema de HLA se codifica dentro del MHC ; la distribución celular de las moléculas es determinada principalmente por su función. Los péptidos presentados por el HLA clase I son derivados de proteínas del citosol; por ejemplo, patógenos virales o su grupo de genes. Por lo tanto el HLA I esta expresada en forma constitutiva en la mayoría de las células nucleadas del cuerpo. Puede incrementar su expresión por una cascada inflamatoria como respuesta activa inmune.

Los péptidos generalmente presentados por el HLA clase II son generados por la ruptura de proteínas endosómicas; por lo tanto su expresión es principalmente en las células que son capaces de realizar esta función; de procesar y presentar un antígeno en particular exógeno. Entre las células con HLA II están: las células dendríticas, linfocitos B, macrófagos y monocitos; o en algunas otras en momentos de inflamación como son: linfocitos T activos, algunos tipos de endotelio y células epiteliales.

Cada individuo expresa solo un pequeño número de alelos HLA, un alelo de HLA-A, -B y -C para clase I de cada progenitor además con uno de los alelos para HLA II -DR, DP y DQ; teniendo un polimorfismo extenso entre toda la población mundial. La ventaja que esto nos confiere es que prácticamente podemos montar una respuesta inmune contra cualquier tejido extraño; lo cual hablando de trasplante pudiera ser una desventaja.

Por lo anterior se requiere que entre la evaluación minuciosa pre trasplante en los protocolos; además de la compatibilidad ABO, incluyan el número de HLA que comparten los entre el donante y el receptor.

La contribución de la inmunidad innata por si sola no es capaz de montar un rechazo; pero si contribuye a la inmunidad adaptativa; a través de receptores

como Toll-like expresados en macrófagos, neutrófilos, natural killer y dendríticas; siendo de utilidad para la defensa contra infecciones y daño celular.

El paso inicial en respuesta del sistema inmune al trasplante es el reconocer que el tejido trasplantado no es propio y representa una equivalencia de proteína exógena o patógeno. En el trasplante hay dos vías de aloreconocimiento. La vía indirecta de presentación antigénica es una analogía de cómo las células T son activadas después de una respuesta inmune o posterior a la inmunización. Donde la célula presentadora de antígeno (CPA) internaliza el material del donador como fragmentos de membrana ó moléculas solubles de MHC, y en vesículas se fragmentan hasta convertirse en péptidos y se sintetiza nuevos MHC clase II para transporte a la superficie de la célula donde se integrará a la membrana para presentar los péptidos a las células T CD4. La vía directa de aloreconocimiento es dependiente de las CPA del donador, presentes en el tejido del donador que migran a los ganglios linfáticos locales para interactuar con los CD4 y CD8.

El requerimiento en la inducción es consecuencia en un incremento en la inmunogenicidad que se presenta en el post trasplante inmediato; especialmente la alta frecuencia de células T precursoras presentes en la mayoría de los receptores, aunado a una respuesta innata que se activa al recibir el injerto.

TERAPIAS DE INDUCCIÓN

El tratamiento de inmunosupresión para evitar el rechazo en los pacientes que se someten a TR se basa principalmente en dos fases; la primera de inducción; en la cual se trata de disminuir la activación del sistema inmune hacia los nuevos antígenos, repletando o modulando la respuesta de las células T. La segunda fase es la de mantenimiento en la cual se trata de tener constantemente una baja respuesta inmunológica y así poder prolongar el tiempo de vida del injerto.

Existen dos grandes grupos de medicamentos para la inducción. Los monoclonales y los policlonales.

Tipos de terapias de inducción	
Policlonal	ATGAM
	Timoglobulina
Monoclonal	OKT3
	Anti CD25
	- Basiliximab
	- Daclizumab
	Alentuzumab

Anticuerpos anti linfocitos: incluyen anticuerpos monoclonales y policlonales. La timoglobulina es policlonal y generada en conejos y la inmunoglobulina antilinfocitos T de origen animal (ATGAM) es purificado de una solución de globulina gama que se obtiene de caballos. Estos tienen anticuerpos contra varios antígenos en la superficie de la célula T, entre los que se encuentran el complejo mayor de histocompatibilidad.

La dosis de la timoglobulina que se ocupa para la inducción ha variado de acuerdo a diferentes estudios publicados y grupos médicos; en general una dosis estándar es de 1.5 mg/kg de peso de 1 a 5 días. En estudios animales con dosis cercanas a 6 mg/kg se ha demostrado una mejor y más rápida depleción de linfocitos y mejor sobrevida del injerto renal. Basado en esto se ha propuesto la dosis total de 6 mg/kg. Con dosis mayores y más prolongadas se

ha observado un incremento de infecciones y el desarrollo potencial de linfomas, mientras que dosis menores a 3 mg/kg no previenen rechazo agudo.

Adicionalmente hay estudios en donde evalúan la aplicación de la timoglobulina durante el procedimiento vs postrasplante; darlo durante la cirugía mostró menos función retardada del injerto y un menor valor de creatinina sérica entre los días 10 al 14 postrasplante ($P=0.05$), así como también menor tiempo de estancia post operatoria. En cuanto a rechazo agudo también fue menor aunque no fue estadísticamente significativa. (6)

Entre los anticuerpos monoclonales mas tempranamente estudiados están el alemtuzumab y el OKT3 (anti-CD3 en células B y T y anti CD3 asociado a principalmente a células T). El OKT3 es una inmunoglobulina (IgG2a) contra la cadena E del receptor CD3 de la célula T. Fue aprobado en 1986 para su uso clínico. Una vez administrado se presenta una depleción de linfocitos T por las células mononucleares de hígado y bazo. Aunado a su potencia inmunosupresora, la cual se relacionaba a un alta morbi-mortalidad, su aplicación presenta una baja tolerancia por síndrome de liberación de citosinas. Es por ello que ante la emergencia de nuevas alternativas para inducción, en el año 2008 se suspendió su producción.

El alemtuzumab se ha estudiado en muchas ocasiones como agente de inducción; LaMattina (10) publico en 2012 un estudio retrospectivo de 1687 trasplantes renales, de los cuales 632 recibieron alemtuzumab, 390 recibieron basiliximab y 125 pacientes recibieron timoglobulina. La supervivencia del injerto al año 1, 3 y 5 fue 88, 75 y 67% versus 91, 82 y 74% en los otros dos grupos combinados ($p<0.0001$) y la incidencia acumulativa de rechazo fue 19, 24 y 27% para el grupo de alemtuzumab y 11, 15 y 18% para los otros dos grupos combinados nuevamente ($p<0.0001$).

Anticuerpos monoclonales antagonistas de CD25 ó IL-2r (AMC-CD25): La

activación de células T por calcineurinas estimula la secreción de IL-2 que es esencial para el crecimiento y proliferación de las células T. La IL-2 induce una rápida proliferación de linfocitos T (expansión clonal) mediante la fijación a su receptor de alta afinidad, situado en la superficie de los linfocitos T activados por el antígeno. El receptor de IL-2 está constituido por 3 cadenas de proteínas transmembrana y el nivel de expresión de CD25 es bajo en linfocitos T en reposo, pero se ve inducido por la estimulación alogénica tras un injerto. El CD25 no traduce señal, pero es responsable de la rápida asociación de IL-2 con las cadenas β y γ , lo que a su vez provoca que el linfocito T activado por el antígeno entre en mitosis y sufra una expansión clonal. Se han desarrollado dos fármacos de esta naturaleza, inicialmente el daclizumab y posteriormente el basiliximab.

El daclizumab es un AMC-CD25 tipo IgG1, humanizado obtenido mediante ingeniería genética. Recientemente el daclizumab fue retirado del mercado a pesar de no haber reportes específicos de toxicidad adicional a la ya conocida, probablemente por razones económicas. El basiliximab es otro AMC-CD25 IgG1k quimérico (murino/humano). Ambos agentes previamente descritos actúan uniéndose específicamente en la subunidad alfa (α /CD25) del receptor de IL-2 mediante antagonismo competitivo. (7)

En el primer ensayo clínico con estos agentes, realizado por Vicenti, y col. (8) aleatorizaron a 126 pacientes; para recibir daclizumab o placebo. En el grupo de daclizumab se encontró una menor incidencia de episodios de rechazo agudo al año: 22% en el grupo con daclizumab contra 35% en el grupo control ($p=0.03$). Se encontró diferencia en supervivencia del injerto aunque no alcanzó significancia estadística (95 vs 90% $p<0.08$) Desde estos estudios iniciales, estos fármacos se mostraron como agentes con muy buena tolerancia y pocos efectos adversos.

En relación al basiliximab, varios estudios lo comparan contra placebo; por ejemplo Tan J (9) informan sobre 56 pacientes con trasplante cadavérico con

PRA I de 30 a 50% y II de 30 a 80%, los cuales se aleatorizaron 2:1 a recibir o no el fármaco: 36 pacientes con basiliximab y 20 en el grupo control. Todos los pacientes recibieron triple esquema de mantenimiento inmunosupresor (CyA, MMF y esteroides). Sus resultados mostraron que la incidencia de episodios de rechazo agudo durante los primeros 3 meses fue 11.1% en el grupo de basiliximab y 50% en el grupo placebo (una reducción de 77.8% $p < 0,01$), sin reporte algún de evento adverso.

TIMOGLOBULINA VERSUS AMC-CD25

Se ha descrito que la timoglobulina en comparación de AMC-CD25 disminuye la incidencia de episodios de rechazo agudo, pero no aumenta la supervivencia del injerto y si la incidencia de efectos adversos.

Webster et al (⁷) revisaron 32 estudios donde comparaban la administración de AMC-CD25 en donde se mostró disminución de la pérdida de la función del injerto a comparación del grupo placebo en un 25% (con RR 0,75 95%). Con las biopsias al año el número de episodios de rechazo agudo se redujo en un 28% (14 estudios con RR 0.72); una reducción de 19% en enfermedad de CMV y disminución de malignidad a los 6 meses. Cuando se comparó el AMC-CD25 y la terapia con timoglobulina no hubo diferencia en pérdida del injerto en algún momento del seguimiento o episodios clínicos de rechazo agudo clínico, pero encontraron disminución en el número de rechazos en las biopsias anuales (8 estudios con RR 1.30 95% IC 1.01 a 1.67) pero se incrementa las neoplasias en un 75% (7 estudios con RR 0.25 95% CI 0.07 a 0.87) y un incremento de CMV en un 32% (13 estudios RR 0.68 95% con IC 0.50 a 0.93). Los niveles de creatinina fueron más bajos en pacientes tratados con AMC-CD25 a los 6 meses. Los pacientes con timoglobulina presentaron más leucopenia pero no trombocitopenia.

Brennan (¹¹) comparó la eficiencia y seguridad de Timoglobulina vs Basiliximab

como inducción para trasplante renal; siendo los principales desenlaces evaluados el tiempo libre de rechazo agudo, función retardada del injerto, pérdida del injerto y muerte. Los pacientes fueron seguidos doce meses y recibieron timoglobulina a razón de 1.5 mg/kg de peso por 4 días y basiliximab 20 mg el día 0 y 4 post trasplante; en todos los casos la inmunosupresión de mantenimiento fue en base de CyA, MMF y esteroides. Los grupos eran muy parecidos en cuanto a riesgo inmunológico (PRA, segundo trasplante, donador cadavérico). Este estudio mostró que la timoglobulina reducía 82% el rechazo agudo humoral ($p < 0.005$) y en cuanto a la eficacia y seguridad los pacientes tratados con timoglobulina presentaron mas leucopenia (definida como menor a $2,500 \text{ mm}^3$), 33% Vs. 14.6% en el grupo de basiliximab ($p < 0.005$). En cuanto a la incidencia de todo tipo de infecciones, esta fue de 85.% en el grupo de timoglobulina Vs. 75.2% en el grupo de AMC-CD25 ($p = 0.03$), siendo las bacterianas y urinarias las mas frecuentes. Es de llamar la atención que en este estudio en particular, en el grupo con timoglobulina se presentaron menos infecciones por CMV que en el grupo con AMC-CD25, ($p = 0.018$) a diferencia de los que se reporta en otros estudios.

Knight (¹²) estudió Basiliximab vs Timoglobulina en pacientes de alto y bajo riesgo inmunológico. En este estudio se demostró que los pacientes con alto riesgo inmunológico tratado con el AMC-CD25 presentaron mayor número de episodios de rechazo agudo (26%) que aquellos tratados con timoglobulina (3%) ($p = 0.01$). Además los de alto riesgo tratados con basiliximab tenían valores de creatinina sérica mas elevadas a los tres meses de seguimiento ($p = 0.01$), 6 meses ($p = 0.02$) y doce meses ($p = 0.01$) comparado con los otros grupos previamente descritos.

Mourad (¹¹) comparó el uso de basiliximab vs timoglobulina en pacientes de bajo riesgo inmunológico. La sobrevida del paciente y del injerto fue 98.1% y 94.1% respectivamente con basiliximab; 98.1% y 96% en la terapia con timoglobulina. La incidencia de episodios de rechazo agudo de 9.6% vs 9.4% y aquellos que

recibieron basiliximab llegaron más rápido llegaron a su creatinina sérica previa al episodio de rechazo agudo.

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) se estudió la incidencia de episodios de rechazo agudo según dos diferentes tipo de AMC-CD25 (basiliximab y daclizumab); en pacientes receptores de trasplante renal (vivo o cadavérico) de diciembre 1999 a enero 2005. Se separaron en 3 grupos: Grupo 1) 2 dosis de basiliximab 20 mg, la primera durante la cirugía y la segunda 4 días después, Grupo 2) una dosis de 2 mg/kg daclizumab durante la cirugía y Grupo 3) 2 dosis de 1mg/kg de daclizumab durante la cirugía y 7 días posterior a la misma. En este estudio se concluyó que la dosis de daclizumab en una o dos dosis es igual de efectiva y segura que el basiliximab a 12 meses de seguimiento. Los promedios de valores de creatinina sérica fueron similares. ⁽¹¹⁾

Las guías internacionales KDIGO para el manejo de inducción en trasplante renal recomiendan iniciar la inmunosupresión previo o en el trasplante (IA). Iniciar con agentes biológicos la inducción; siendo los AMC-CD25 los de primera opción y reservando la timoglobulina para pacientes con alto riesgo inmunológico ⁽¹⁴⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años se han introducido nuevas drogas inmunosupresoras tanto con fines de inducción al momento del trasplante así como terapia de mantenimiento, de tal manera que actualmente se pueden hacer múltiples combinaciones.

En México, usamos como terapia de inducción tanto timoglobulina como basiliximab, con mecanismos de acción diferentes y con perfiles de seguridad diferentes, pero hasta el momento no se han comparado para ver cuál sería la terapia de inducción que ofrece un mejor balance de eficacia y seguridad.

Justificación de la investigación

Desde hace mas de 50 años el trasplante renal es una opción terapéutica común, que ha mejorado la sobrevida de los pacientes con enfermedad renal. En nuestro país se ha realizado este procedimiento desde 1963 con 3 en ese año, comparado con 2290 que se notificaron al CENATRA en 2010.

Uno de los retos mas importantes en el manejo de todo paciente receptor de trasplante renal es lograr evitar los eventos de rechazo agudo. Es evidente que con el avance de los estudios inmunológicos realizados pretrasplante y por otro lado, el avance de la inmunosupresión, se ha reducido la tasa de éstos eventos de rechazo agudo importantemente, lo que ha permitido incrementar la sobrevida del injerto y de los pacientes.

Una de las estrategias para reducir la tasa de rechazos agudos es usar terapia de inducción, cuyo efecto se verá reflejado en los primeros 6 a 12 meses postrasplante. Sabemos que cada una de las terapias de inducción tiene características particulares que le dan ciertas bondades en eficacia pero que a su vez, tendrán efectos adversos particulares.

Por lo anterior, la información generada por este estudio será importante para una mejor toma de decisiones en términos de cuál es la mejor terapia de inducción, que redundará en uso más racional de los recursos disponibles, buscando siempre obtener mejores resultados en trasplantes. Esta información podría modificar el protocolo de manejo de esta y otras Instituciones donde se realizan trasplantes en el país.

Hipótesis

El uso de terapia de inducción con timoglobulina en pacientes con riesgo inmunológico equiparable reducirá la tasa de rechazo en un 20% dentro del primer año postrasplante en comparación con el uso de un AMC-CD25, con ligero incremento en el número de eventos adversos en los pacientes que reciben timoglobulina.

Objetivos

Primario

Comparar la eficacia y seguridad de timoglobulina versus AMC-CD25 (daclizumab o basiliximab)

Secundario

- 1.- Describir la incidencia de episodios de rechazo agudo en la población estudiada
- 2.- Identificar los factores que contribuyen a la presencia de episodios de rechazo inmunológico.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio:

Estudio comparativo dentro de una cohorte retrospectiva.

Lugar de realización:

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

Periodo de evaluación:

Enero de 2008 a mayo de 2013.

Población de estudio:

Los pacientes que se trasplantaron entre enero/2008 (cuando se incorporó timoglobulina) y mayo/2012.

Universo muestral:

La muestra incluye aquellos pacientes que recibieron terapia de inducción, con excepción de aquellos que comparten 2 haplotipos, dentro del periodo de tiempo señalado.

Criterios de inclusión:

- 1.- Pacientes trasplantados de enero del 2008 a mayo del 2012.
- 2.- Pacientes que compartan 0 ó 1 haplotipo con su donador.

Criterios de exclusión:

- 1.- Pacientes con pérdida primaria del injerto renal.
- 2.- Pacientes con edad menor a 18 años.
- 3.- Trasplantes combinados o multiorgánicos.

Variables del estudio:

Variables dependientes:

1.- Rechazo inmunológico

a) Rechazo celular

b) Rechazo humoral

2.- Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) al año y dos años de seguimiento

3.- Tasa de infecciones

a) Infección de vías urinarias

b) Infecciones virales

→ Citomegalovirus (CMV)

4.- Tasa de hospitalizaciones

a) Días de estancia hospitalaria

b) Numero de hospitalizaciones

5.- Cáncer

Variables

Variable	Definición	Tipo	Escala
Edad	Edad del (la) paciente al momento del trasplante	Continua	Años
Género	Sexo del (la) paciente	Nominal	Dicotómico Hombre o Mujer
Terapia sustitutiva	Si tenia alguna forma de diálisis	Nominal	Dicotómica Presente o ausente
Tipo de terapia sustitutiva	Terapia desde que perdió función renal hasta el momento del trasplante	Nominal	Hemodiálisis o diálisis peritoneal
Tiempo de terapia sustitutiva	Desde el inicio de hasta el trasplante	Continua	Meses
Causa de la falla	La causa principal que	Cualitativa	Diabetes,

renal	provocó la falla renal		Glomerulonefritis, Enfermedad renal poliquística del adulto (ERPAD), rechazo crónico, Lupus, malformación.
Segundo trasplante	El primer injerto se perdió y recibió otro trasplante	Nominal	Dicotómica Presente o ausente
Panel reactivo de anticuerpos (PRA)	Analizado por Luminex	Nominal	En porcentaje
Número de haplotipos	Con el donador	Nominal	0 ó 1
Anticuerpos donador específico (ADE)	Con la medición antes el trasplante	Nominal	Dicotómica Presente o ausente
Infecciones urinarias	Diagnosticadas con cultivo UFC mayor a 100 000	Nominal	Dicotómica Presente o ausente
Infecciones urinarias en todo el seguimiento	Número total de infección urinarias	Nominal	Continua
Número de infecciones urinarias al primer año	Número de urocultivos con UFC mayor a 100 000 en el primer año.	Nominal	Continua
Otras infecciones:	Infecciones a otro nivel no urinarias: intestinal, respiratorio, etc.	Nominal	Dicotómica Presente o ausente

Infecciones virales	La presencia de cuadro clínico y por serología de Virus del papiloma humano (VPH), CMV y adenovirus.	Nominal	Dicotómica Presente o ausente
Leucocitos	Al mes 1, 2, 3, 4, 5 y 6	Continua	Mm ³
Número de rechazos	Rechazos en todo el seguimiento	Cuantitativa	Continua
Tipo de rechazos	Clasificación de Banff	Cualitativa	celular / humoral /límitrofe
Tiempo al primer rechazo	Desde el trasplante hasta el diagnóstico por biopsia renal	Nominal	meses
Tasa de filtrado glomerular	Al mes, al año, a los dos años y al final del seguimiento. MDRD: TFGe (mL/min/1.73 m2) = 186 x (Pcr)-1.154 x (edad)-0.203 x (0.742 en mujeres) x (1.210 si Americano/Africano)	Nominal	ml / min/ 1.73 m2
Pérdida de la función del injerto renal	Diagnosticado por biopsia, clínica y/o laboratorios.	Nominal	Dicotómica Presente o ausente
Muerte del paciente	Con fallecimiento dentro del hospital o como máximo beneficio el alta.	Nominal	Dicotómica Presente o ausente

Desenlaces primarios de eficacia:

Los desenlaces valorados fueron supervivencia del paciente e injerto, tasa de rechazo agudo y tipo de rechazos, función renal al mes 1, 12, 24 y al final del seguimiento.

Desenlaces primarios de seguridad:

La incidencia y gravedad de efectos adversos de las diferentes terapias de inducción que se utilizan en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Procedimientos:

Se realizó revisión del expediente clínico de todos los pacientes incluidos, como información complementaria, se recabaron resultados de laboratorio, estudios microbiológicos y diagnósticos histopatológicos de los expedientes electrónicos del INNSZ .

Se utilizó estadística descriptiva según el nivel de medición de las variables. Los resultados se mostrarán con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, así como medias con desviación estándar o mediana con cuartiles 25 y 75 para las variables continuas de distribución normal y anormal, respectivamente. El desenlace primario será evaluados según el tipo de variable, ya sea con χ^2 o prueba exacta de Fisher, o bien con t de Student o U de Mann Whitney. Los desenlaces como tiempo de aparición del primer rechazo y primera infección de vías urinarias (IVU) se analizan con método de Kaplan y Meier y Log-Rank. Para el objetivo secundario se analiza con riesgos proporcionales de Cox, realizando un análisis univariado inicial, del cual, las variables biológicamente importantes o con un valor de p menor 0.15 se analizan por método multivariado. Se considera significativo un valor de p menor a 0.05.

La información fue recolectada en una hoja de cálculo diseñada ex profeso para el estudio. El análisis se realizó con el programa STATA v9.

Implicaciones éticas:

El presente estudio cumple los lineamientos mencionados en:

- La Declaración de Helsinki
- La Ley General de Salud
- El Reglamento de la ley general en materia de investigación en salud título Segundo, Capítulo 1:
 - Art. 16. En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.
 - Art. 17. Donde considera este tipo de estudios como investigación sin riesgo, por lo anterior, no requiere de la obtención de consentimiento informado de acuerdo con lo establecido en el Art. 23.

Resultados

Descripción de la población

Entre enero 2008 y mayo del 2012, se realizaron en el INNSZ un total de 212 trasplantes renales, de los cuales se eliminaron 21 casos por no cumplir los criterios de selección: 19 casos donde el donador y receptor compartían 2 haplotipos y 2 casos con falla primaria del injerto, en un caso por microangiopatía trombótica y en otro por trombosis arterial del injerto. En total, se incluyeron para el análisis 191 casos.

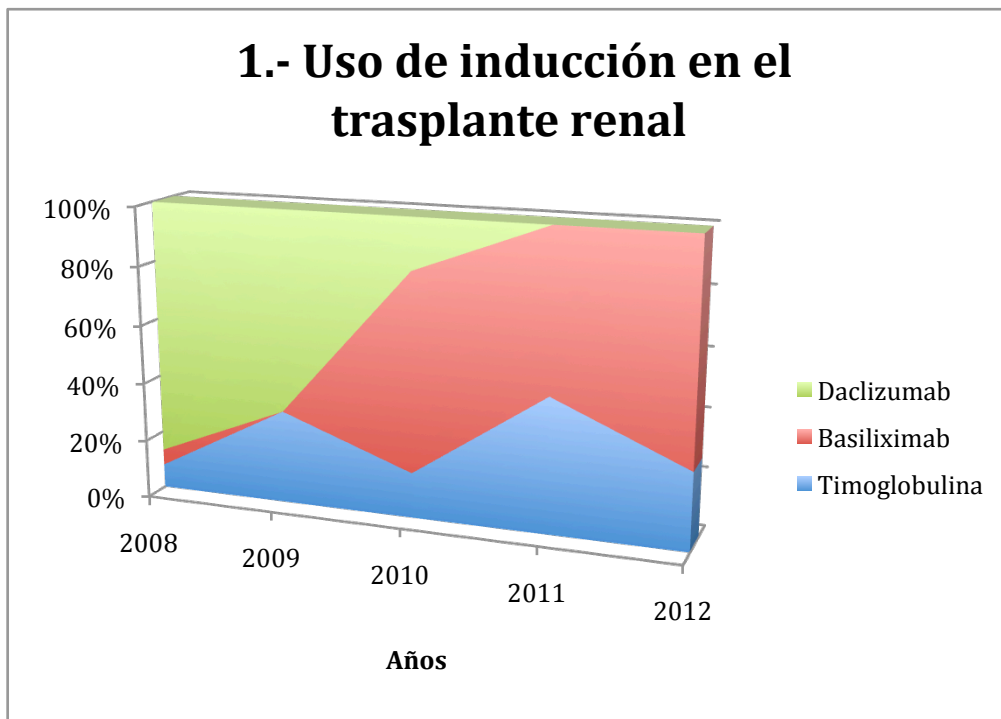
De los 191 receptores de trasplante renal analizados, el 46% (n=88) correspondieron al género femenino. La edad promedio fue de 34.5 ± 12.4 años. El tipo de terapia sustitutiva que recibían previo al trasplante renal era: hemodiálisis en 74 (38%) pacientes, diálisis peritoneal en 77 (40.3%) pacientes, recibieron ambos tipos de terapias en algún momento 21 (10.9%) pacientes y 16(8.3%) se trasplantaron prediálisis. La mediana de tiempo en terapia sustitutiva pretrasplante fue de 24 meses (rango: 12 a 36). Las características de los pacientes divididos en dos grupos por tipo de inducción se muestran en la tabla 1.

Dentro de las causas de insuficiencia renal crónica, las más frecuentes fueron: causa desconocida en 86 (45%) de pacientes, diabetes 21 (10.9%), ERPAD 17 (8.91%) y GMN 40 (20.9%). Recibieron un órgano de donante fallecido el 62 (32.4 %) y un segundo trasplante en 15 (7.8%).

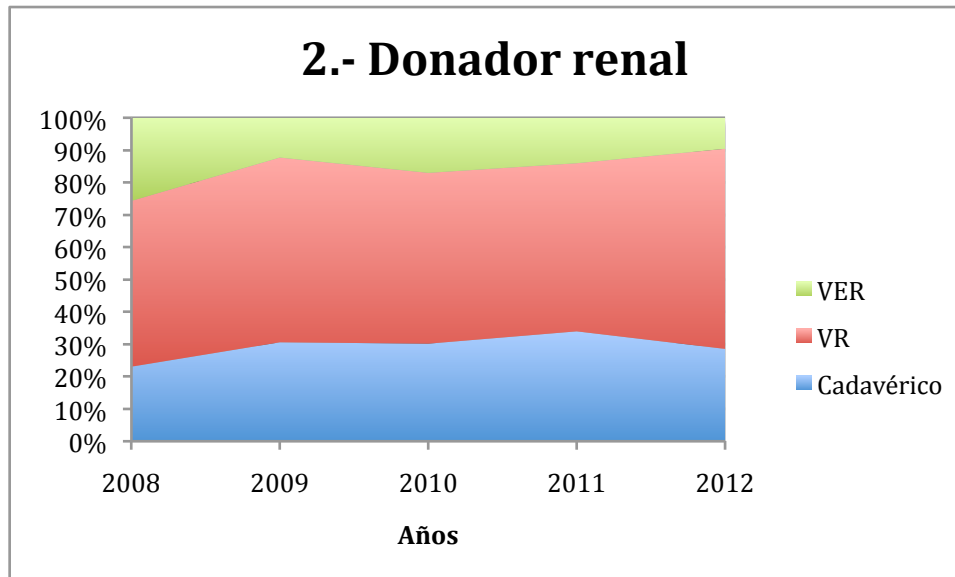
El promedio del % PRA clase I fue de 5.3 ± 14.8 % y para clase II de 5.5 ± 17.05 %. El 10.4% de pacientes tenía ADE pretrasplante. Compartían 1 haplotipo el 41.5% y el resto no compartía haplotipos con el donador. La inmunosupresión de mantenimiento incluyó tacrolimus en 96.3%, MMF en el 87.8%, azatioprina en el 10.58% y todos los pacientes recibieron prednisona.

Uso de las Terapias de Inducción

Desde que se incorporó el uso de timoglobulina como terapia de inducción en el Instituto, su utilización se ha incrementado en forma importante como se muestra en la gráfica 1. Cabe señalar que no se muestra todo el 2012 (solo hasta mayo de ese año).



En la gráfica 2 se muestra la proporción por tipo de donador a través del tiempo.



VER: vivo emocionalmente relacionado

VR: Vivo relacionado

Basados en la terapia de inducción que recibieron, los pacientes se dividieron para su análisis en dos grupos: el que recibió timoglobulina y el que recibió tanto AMC-CD25 tanto humanizados (daclizumab) como quiméricos (basiliximab). El tiempo de seguimiento fue menor en el grupo de timoglobulina 24.08 meses (rango: 14.9-35.4) vs 33.1 meses (rango: 20.9-48.2) ($p=0.004$); en virtud de que la timoglobulina inicia su uso desde el 2008, incrementando posteriormente en forma progresiva.

En la tabla 1 se muestran los grupos de timoglobulina y de IL-2r, en donde se encontró mayor proporción de personas en hemodiálisis en el grupo de timoglobulina con respecto al grupo de AMC-CD25 (50% vs 34% $p<0.057$). En cuanto la etiología de la enfermedad renal, encontramos una mayor proporción de pacientes con causa desconocida en el grupo de AMC-CD25 (24% vs 52% $p<0.001$).

Las siguientes variables fueron significativamente más frecuentes en el grupo de timoglobulina: segundo trasplante (22 vs 2.8% $p<0.001$); PRA clase I (15.6 vs

1.69 p<0.0001) PRA clase II (15.6 vs 1.86 p<0.001) ADE pretrasplante (30 vs 3% p<0.001), donador cadavérico (66 vs 20%) y cero haplotipos compartidos (80 vs 50%).

Tabla 1.- Características de los dos grupos.

Variable	Timoglobulina(50)	AMC-CD25 (141)	Valor de P
Mujeres	24(48%)	64(45%)	0.75
Edad	38(27 a 47)	31(23 a 42)	0.008
Terapia Sustitutiva	47(94%)	128(90%)	0.48
Hemodiálisis	25(50%)	49(34%)	0.057
Diálisis Peritoneal	18(36%)	59(41%)	0.46
Ambas (HD/DP)	4(8%)	17(12%)	0.43
Etiología de ERC			
Desconocida	12(24%)	74(52%)	0.001
Diabetes Mellitus	4(8%)	17(12%)	0.43
ERPAD	5(10%)	12(8%)	0.75
GMN	15(30%)	25(17%)	0.067
Segundo TR	11(22%)	4(2%)	<0.001
Otras	3(6%)	9(6%)	0.56
PRA clase I	15.62(0-91)*	1.69(0-35)*	<0.001
PRA clase II	15.64(0-86)*	1.86(0-86)*	<0.001
ADE pre	15(30%)	5(3%)	<0.001
Donador Cadaverico	33(66%)	29(20%)	<0.001
HLA 0	40(80%)	71(50%)	<0.001
HLA 1	10(20%)	70(50%)	<0.001
Tiempo en TS	39.2(28.9)**	22.3(19.8)	<0.001
InmsupMant (triple)#	48(96%)	140(99.2%)	0.18
Tacrolimus	46(92%)	138(97%)	0.058
Niveles	8.2(7.3-10.4)	8.1(7-9.5)	0.21
MMF	41(82%)	126(89%)	
AZA	7(14%)	13(9%)	

*media mínimo y máximo ** Media y DE

Esquema inmunosupresor con triple droga.

GMN: glomerulonefritis

ADE: anticuerpo donador específico

MMF: mofetil micofenolato

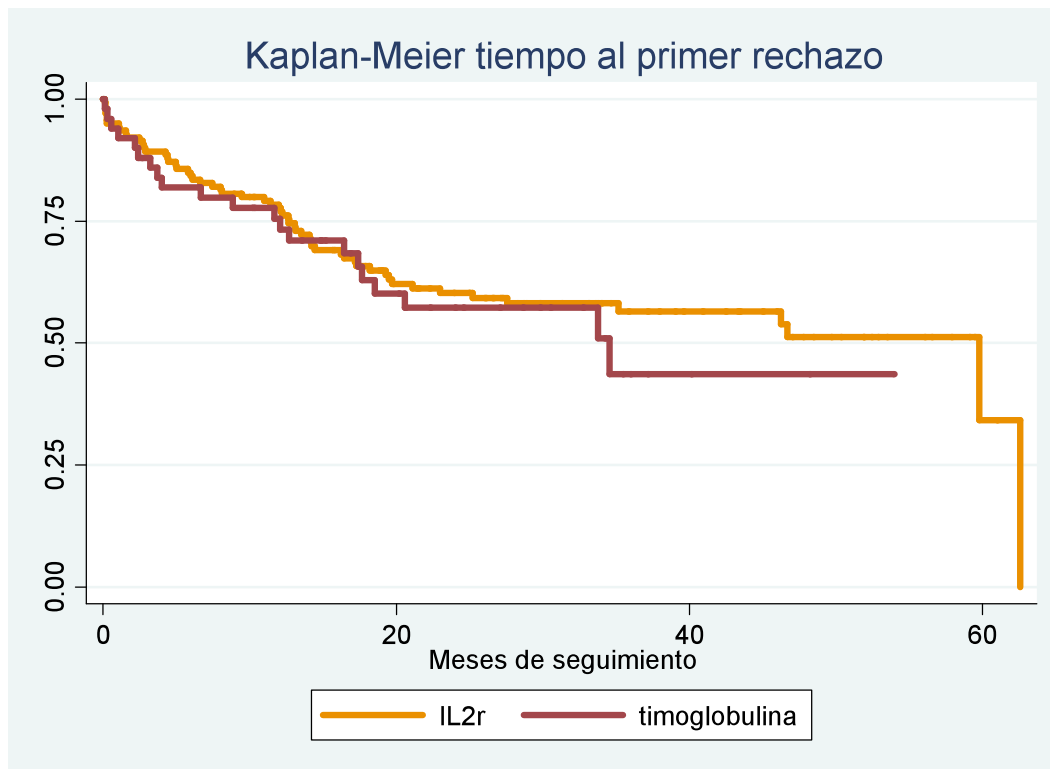
AZA: azatioprina

Desenlaces primarios de Eficacia:

Episodios de Rechazo agudo

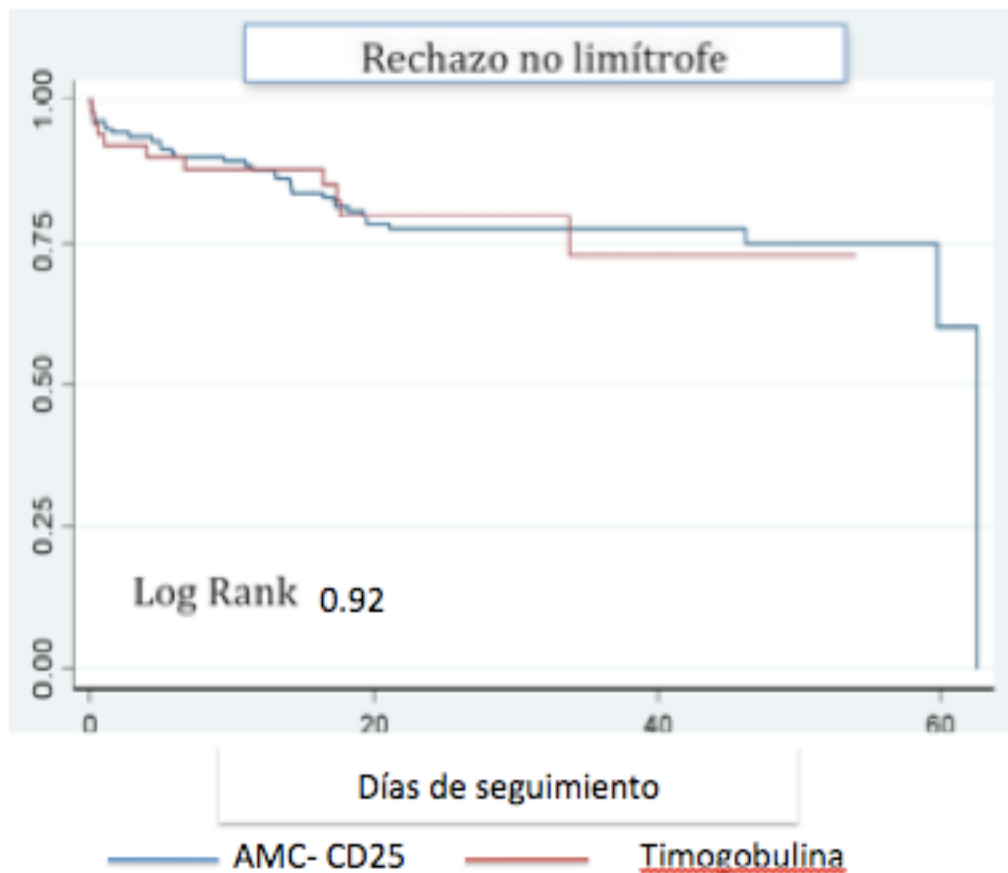
Los episodios de rechazo agudo en el grupo de timoglobulina se presentaron en el 42% en comparación con lo observado en el grupo que recibieron inducción con AMC-CD25 en quienes fue del 41% ($p = 0.985$). En cuanto a rechazos celulares no limitrófes los porcentajes de presentación fueron de 8% vs 10% respectivamente ($p=0.592$) y en episodios de rechazo humoral éstos se presentaron en 10% y 11% respectivamente ($p=0.794$). Esta diferencia se mantuvo sin significancia al analizar la aparición de eventos de rechazos agudos a 6 meses (18 vs 15% $p<0.7$) y a 15 meses (30 vs 30% $p=1.0$).

Gráfica 3.- Tiempo al primer rechazo



En el siguiente gráfico se muestra las curvas para episodios de rechazo no humorales sin diferencia entre ambos grupos ($p=0.92$).

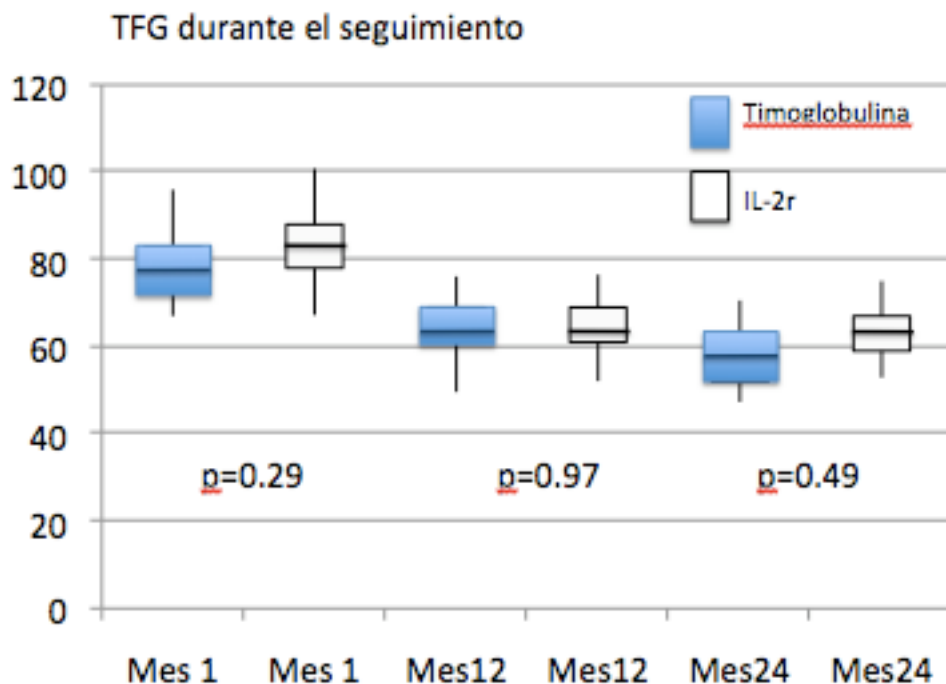
Gráfico 4.- Tiempo al rechazo no limítrofe



Tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe)

En la siguiente gráfica se muestra la TFGe al mes, al año y a los dos años. En el grupo de timoglobulina al primer mes postrasplante la media de TFGe fue de 78.8 ml/min, al año fue de 65.1 ml/min y a los dos años de 57.4 ml/min. Con AMC-CD25 de 83.1ml/min al primer mes postrasplante, 65.1 ml/min al año postrasplante y 62.8 ml/min a los dos años postrasplante.

Gráfico 5.- TFGe durante el seguimiento para ambos grupos.



El delta de la TFGe tomando como basal la del mes presentó: para el grupo de timoglobulina, al año fue de 17.4 vs el grupo que recibió AMC-CD25 con un delta de TFGe de 20.69 (p 0.48). Cuando se compara el delta del mes postrasplante a los dos años estos fueron de 20.8 vs 22.9 respectivamente (p 0.79). Estas diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas

Tabla 2.- Cambio de TFGe

	Delta mes1-12	Delta mes 1-24
Timo	17.4 (-2.9 a 31.7)	20.8 (-1.5 a 31.8)
AMC-CD25	20.69 (2.69-36.8)	22.9(2.5-39.3)
Valor de p	0.48	0.76

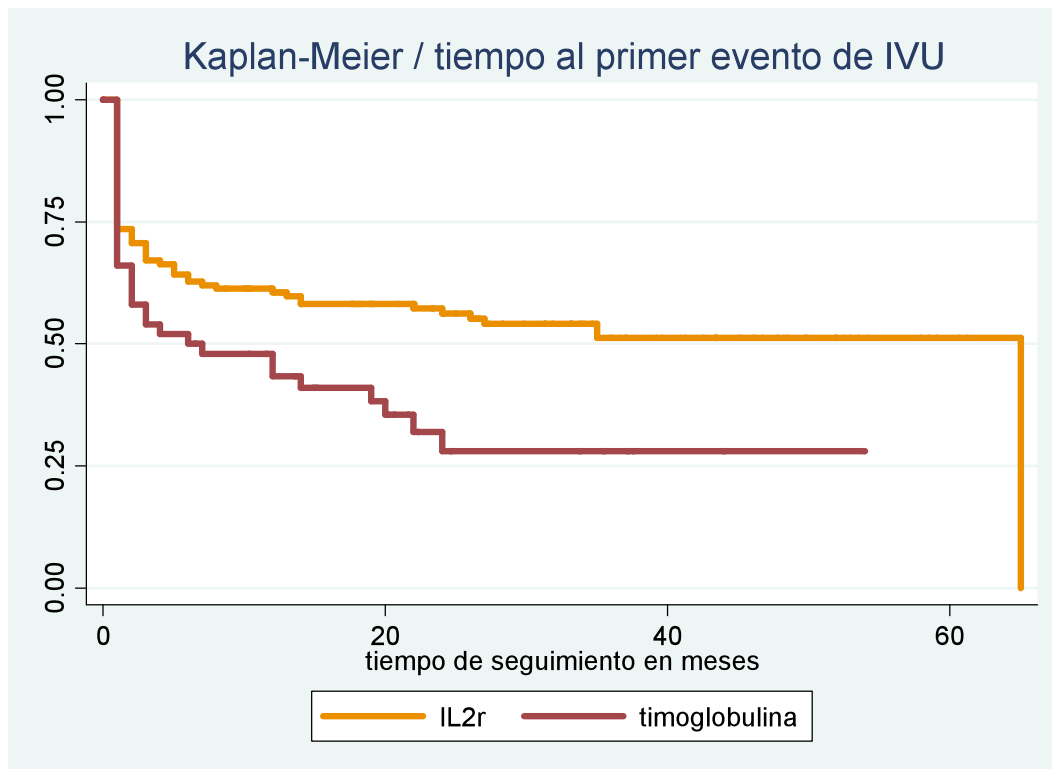
Desenlaces de seguridad

Infecciones urinarias

Las infecciones urinarias se presentaron 66% de los casos que recibieron timoglobulina Vs. 46% de aquellos que recibieron AMC-CD25 ($p= 0.016$). En cuanto a infecciones urinarias por año, la tasa anual fue de 1.14 vs 0.74 respectivamente ($p 0.038$) y el número total de infecciones a 2 años fue: 1.66 (rango: 0-11) para timoglobulina vs 1.19 (rango: 0-11) para aquellos que recibieron AMC-CD25 ($p 0.028$).

En el grafico 5 se muestra en forma clara como las infecciones urinarias incrementan en incidencia durante todo el seguimiento en ambos grupos, sin embargo son significativamente mas frecuentes en aquellos que recibieron timoglobulina ($p < 0.007$).

Gráfico 5.- Infecciones urinarias según el grupo de inducción



Otras Infecciones

En el grupo de timoglobulina se presentaron 16/50 (32%) otro tipo de infecciones no urinarias versus 50/141 (35%) en AMC-CD25 con $p=0.65$. La mayor parte de éstos fueron procesos infecciosos en vía respiratoria y gastrointestinal. Ninguno de éstos pacientes falleció a consecuencia de alguna de estas infecciones

Infecciones virales

Las infecciones virales no fueron diferentes estadísticamente entre los dos grupos, se presentaron en el grupo de la timoglobulina en 5/50 (10%) y en AMC-CD25 11/141 (7%) ($p=0.63$). En cuanto a infecciones activas por CMV en el grupo de timoglobulina fueron el 3 (6%) y en el segundo 5 (3.5%) ($p=0.46$).

No se analizó la frecuencia de otras infecciones virales como BK o Herpes Virus.

Cáncer

La frecuencia de procesos neoplásicos fue de 3/50 (6.0%) en los pacientes que recibieron timoglobulina Vs. 12/141 (8.5%) en aquellos que recibieron AMC-CD25 ($p=0.57$). Los tumores presentados fueron: cáncer cervicouterino, células claras renal, basocelular y tumor del estroma gastrointestinal

Hospitalizaciones

El 66% de los pacientes con timoglobulina requirieron al menos una hospitalización y 59% de los pacientes del grupo de AMC-CD25, lo cual no fue diferente entre los dos grupos ($p=0.42$). El número de hospitalizaciones por año tampoco fue diferente entre los grupos: 1.38 (rango: 0-6) vs 1.40 (rango: 0-6) respectivamente ($p=0.69$). Finalmente, también sin diferencia en el número de días internado en el hospital por paciente no fueron diferentes entre los dos grupos (4.4 vs 3.8 días, $p=0.445$) respectivamente.

Mortalidad

En nuestro análisis no encontramos muertes en el periodo de estudio.

Otros Eventos Adversos

Los niveles de leucocitos en sangre se muestran en la siguiente tabla, a los meses 1, 2, 3, 4, 5 y 6 postrasplante; siendo en todos los meses los niveles absolutos menores en los receptores renales inducidos con timoglobulina ($p < 0.001$).

Tabla 3.- Niveles de Leucocitos en los primeros 6 meses.

Leucocitos	Mes1**	Mes2**	Mes 3**	Mes 4**	Mes 5**	Mes 6**
Timoglobulina	4.95(4-6.7)	4.6(3.8-6)	4.1(3-5.2)	4.4(3.5-6)	5.2(4.1-6.2)	5.3(3.8-7)
AMC-CD25	6.8(5.5-8.5)	6.3(4.9-7.5)	5.8(4.3-6.9)	6.1(4.5-7.4)	6.4(5.1-8.2)	6.7(5.3-8)
Error Est						
Timoglobulina	0.20	0.25	0.24	0.22	0.27	0.27
Anti CD25	0.25	0.17	0.18	0.21	0.2	0.18

** Nivel de $p < 0.001$

Análisis de Eventos de Rechazo Agudo.

Durante el tiempo de seguimiento de la cohorte se presentaron 80 pacientes con al menos un evento de rechazo. De estos, el 52% se encontraron con alteraciones limítrofes, 19(23%) tenían un componente celular (excluyendo las alteraciones limítrofes). Finalmente 23 (28.7%) tenían un componente de rechazo humoral. Solo en 4 casos se encontró un componente mixto (celular y humoral).

En la siguiente tabla se muestra el análisis univariado para presencia de episodios de rechazo agudo. Las variables que mostrarán una tendencia a ser

protectoras contra el desarrollo de episodios de rechazo agudo fueron la edad, compartir al menos un HLA con su donador, antecedente de haber estado en diálisis peritoneal, diagnóstico de DM2 y ERPAD, el uso de basiliximab y daclizumab, los niveles de tacrolimus, el tener un riesgo elevado de infección por CMV y otras infecciones; siendo estadísticamente significativas solo el riesgo de CMV y los niveles de tacrolimus. Como factor que mostraron una tendencia a incrementar el riesgo para presentar rechazo agudo se presentaron el tener terapia sustitutiva previa con hemodiálisis, ser receptor de donador cadavérico, el mayor tiempo de seguimiento y la presencia de anticuerpos donador específico; siendo solo la historia de tratamiento con hemodiálisis estadísticamente significativa.

Tabla 4.- Análisis univariado para rechazo

n= 191	Rechazo (80)	Sin Rechazo (111)	HZ	P	IC
Género Fem	38(47%)	50(45%)	1.0004	0.9	0.64 – 1.55
Edad	30(24 a 41)	35(25 a 47)	0.98	0.04	0.96 – 0.99
Cadavérico	27(33%)	34(30.9%)	1.16	0.5	1.73 – 1.86
1 - HLA	34(42.5%)	45(40.9%)	0.96	0.88	0.61 – 1.52
Segundo trasplante	8(10%)	7(6.3%)	0.91	0.83	0.39 – 2.11
Terapia sustitutiva					
HD	37(46.2%)	36(32.4%)	1.69	0.02	1.08 – 2.63
DPCA	30(37.5%)	47(42.3%)	0.87	0.56	0.55 – 1.37
Ambos	6(7.5%)	15(13.5%)	0.47	0.107	0.18 – 1.15
Tiempo en diálisis	24(12 a 36)	24(12 a 36)	1.03	0.41	0.99 – 1.01
Causa de la ERC					
Desconocido	36(45%)	50(45%)	0.93	0.75	0.59 – 1.45
DM2	6(7.5%)	15(13.5%)	0.70	0.41	0.30 – 1.6
ERPAD	6(7.5%)	11(9.9%)	0.82	0.65	0.35 – 1.89
GMN	18(22.5%)	22(19.8%)	1.15	0.59	0.68 – 1.95
Timoglobulina	21(26.2%)	29(26.1%)	1.15	0.57	0.69 – 1.91
Basiliximab	27(33.7%)	46(41.4%)	0.96	0.89	0.60 – 1.55
Daclizumab	32(40%)	33(29%)	0.93	0.77	0.58 – 1.49

Tacrolimus	76(95%)	197(96%)	1.66	0.43	0.24 – 1.83
Niveles de Tacrolimus	7.6(6.5 a 8.5)	8.7(7.7 a 10.5)	0.77	<0.001	0.67 – 0.87
Riesgo alto de CMV	36(45%)	39(35.1%)	0.60	0.03	1.02 – 2.050
Infecciones urinarias al año	0.93(1.44)	0.79(1.2)	1.23	0.35	0.79 – 1.93
Infecciones urinarias totales	1.55(±2.22)	1.15(±1.63)	1.07	0.14	0.97 – 1.19
Otras infecciones	24(30%)	41(37%)	0.83	0.46	0.51 – 1.34
Infecciones virales	8(10%)	7(6.3%)	1.39	0.38	0.65 – 2.9
Hospitalizaciones	45(56%)	71(63%)	0.87	0.56	0.56 – 1.36
Número de hospitalizaciones	1.32(1.4)	1.45(1.6)	1.0	0.9	0.86 – 1.15
Días de estancia en el hospital	3.8(6.3)	3.99(5.5)	1.0	0.99	0.99 – 1.03
Tiempo de seguimiento	35.3(21 a 49)	28.4(18.3 a 39)	0.99	0.73	0.98 – 1.01
PRA I	4.4(12.3)	6.07(16.4)	0.99	0.71	0.98 – 1.01
PRA II	7.01(19.7)	4.4(14.8)	1.005	0.35	0.99 - 1.01
ADE's	12(15%)	8(7.2%)	1.69	0.095	0.89 – 3.05

En el análisis multivariado, se mantuvieron como positivas para predecir desarrollo de episodios de rechazo agudo, las siguientes variables: antecedente de hemodiálisis y ser portador de riesgo elevado para CMV. Como variables que protegen para el desarrollo de eventos de rechazo agudo, permanecieron los niveles de tacrolimus mayores a 7 ng/dL se mostró ser altamente protector contra el rechazo del injerto, con un HR de 0.746 , con una p =0.000 y un IC de 0.65 a 0.85 y un PRA 1.

Tabla 5.- Análisis multivariado

Variable	HR	P	IC
Hemodiálisis	1.916177	0.006	1.203- 3.051

Niveles de tacrolimus	0.7462252	0.000	0.65 – 0.85
Riesgo alto de CMV	2.12	0.002	1.31 – 3.44
PRA 1	0.98	0.089	0.96 – 1.00

Discusión

Es importante comentar que la incidencia de eventos de rechazo agudo que encontramos en nuestro estudio fue mayor a lo publicado en la literatura mundial 41% vs 13%-19% (^{22, 23}); esto puede ser debido a la realización de biopsias protocolizadas a todos los pacientes en seguimiento en nuestro Instituto, además de los rechazos que son clínicamente presentes.

En nuestro estudio encontramos que en el grupo que recibió timoglobulina como forma de inducción para el trasplante renal no tuvo diferencia en cuanto al número de episodios de rechazo agudo ni al tiempo de aparición de los mismos (humoral, limítrofe o celular) en comparación con el grupo que recibió AMC-CD25.

Por otra parte, al revisar la población incluida en este estudio, es claro que aquellos que recibieron timoglobulina son pacientes de mayor riesgo inmunológico (mayor porcentaje de pacientes de trasplante cadavérico, PRA elevado y con ADE pretrasplante positivo). Lo anterior hace inapropiada la comparación entre ambos grupos. Por lo anterior, es difícil, con los resultados aquí descritos, definir si la población de alto riesgo efectivamente se beneficia más de timoglobulina que de AMC-CD25 en nuestro Instituto

Lo aquí descrito pudiera no concuerda con lo publicado en varias ocasiones, principalmente por Brenner y cols. (⁸) donde muestra una disminución significativa de los rechazos con la aplicación de timoglobulina vs IL-2r (16% vs 26%), sin embargo ellos analizan pacientes con el mismo riesgo inmunológico.

Otro de los desenlaces valorable en nuestro estudio fue la función renal al mes, al año, a los dos años y al final de seguimiento. En nuestro estudio no hubieron diferencias estadísticas en la evolución de la función renal estimada por fórmula (TFGe) entre los dos grupos y los deltas tampoco fueron estadísticamente diferentes.. En los estudios donde valoran ambas terapias poco mencionan sobre la tasa de filtración glomerular y habitualmente comentan sobre los niveles

de creatinina sérica. Knight (¹²) comenta que fueron menores los valores en el grupo de pacientes de bajo riesgo inmunológico tratados con basiliximab que los de alto riesgo tratados con la misma inducción o con timoglobulina. Webster (⁷) muestra que en el grupo de AMC-CD25 los niveles de creatinina fueron más bajos cuando se comparó con pacientes que recibieron timoglobulina.

Cabe mencionar que las infecciones urinarias fueron mas frecuentes en el grupo de timoglobulina en todo el seguimiento, a pesar de éste es menor que el seguimiento a los pacientes que recibieron AMC-CD25. Esto es similar a lo informado en la literatura donde se muestra una clara mayor incidencia de infecciones urinarias y otros efectos adversos como leucopenia en expuestos a timoglobulina.

Hay en algunos estudios donde los pacientes presentaron más infecciones por CMV en el grupo de basiliximab (12), aunque en la mayoría de los reportes la incidencia mayor es en el grupo de timoglobulina, como lo mostró Webster et al (⁷) encontró un incremento de CMV en un 32% (13 estudios RR 0.68 95% con IC 0.50 a 0.93) al igual que nuestro estudio donde fueron 6% y 3.5% (p=0.46). En nuestro estudio no hubieron diferencias estadísticamente significativas en éste rubro entre los dos grupos.

En cuanto a incidencia de neoplasias, en el metanálisis Webster se observó que la timoglobulina aumentaba la aparición de estas (7 estudios con RR 0.25 95% CI 0.07 a 0.87). En nuestro estudio, cuando comparamos timoglobulina Vs. AMC-CD25 en cuanto a incidencia de neoplasias, no hubo diferencias significativas (timoglobulina 3(6.0%) Vs. AMC-CD25 12 (8.5%); p=0.57)

En el INNSZ es un habitual que a todos los trasplantes renales se les prescriba triple inmunosupresión a base de: inhibidor de calcineurina (tacrolimus), un anti proliferativo (mofetil micofenolato) y prednisona a dosis baja. Los ajustes que se realizan dependen de situaciones individualizadas como historia de cáncer, infecciones virales como BK, efectos adversos en el área gastrointestinal, hepática o en la tolerancia a la glucosa. En nuestro estudio es importante

comentar que los dos grupos analizados tiene un número similar de personas con el mismo esquema de inmunosupresión de mantenimiento, sin embargo, como ya discutido, si existe disparidad de riesgo inmunológico que a nuestro juicio impiden establecer con certidumbre el beneficio o no de uno de los esquemas de inducción particular.

Conclusiones

- El estudio no sugiere que la administración de timoglobulina disminuya la frecuencia de episodios de rechazo agudo, sin embargo, existe disparidad de riesgo inmunológico entre los dos grupos comparados.
- La timoglobulina aumenta en forma significativa el número de infecciones urinarias, pero no así el número de hospitalización o días de estancia hospitalaria.
- No fue diferente la incidencia de neoplasias entre el grupo de timoglobulina y el grupo de AMC-CD25 .
- El nivel de tacrolimus fue un factor importante para proteger contra el desarrollo de eventos de rechazo agudo.

Limitaciones del estudio

- Es un estudio retrospectivo que analiza dos poblaciones con similitudes, sin embargo, las diferencias de riesgo inmunológico fueron importantes y nos limitan la posibilidad de obtener conclusiones sobre las diferencias entre las dos terapias analizadas. Los pacientes con timoglobulina tenían un riesgo inmunológico mayor en comparación con el grupo que recibió inducción con AMC-CD25.

Bibliografía

- 1.- USRDS Atlas of End Stage Renal Disease 2012
- 2.- Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes, American Journal of Transplantation 2011; 11: 2093–2109
- 3.- Comparison of survival for haemodialysis patient vs renal transplant recipients treated in Uruguay. Nephrol Dial Transplant (1999) 14; 2849- 2854
- 4.- Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México, Diálisis y Trasplante. Vol 31. Número 1
- 5.- Prevalence of chronic kidney disease in the United States, JAMA, 2007 Nov 7;298(17):2038-47.
- 6.- A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. Transplantation. 2003;76(5):798
- 7.- Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients.. Cochrane Database Syst Rev. 2010
- 8.- Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. N Engl J Med. 1998;338(3):161
- 9.- Basiliximab (Simulect) reduces acute rejection among sensitized kidney allograft recipients. Transplant Proc 2005 Mar;37(2):903-5
- 10.- Alemtuzumab as compared to alternative contemporary induction regimens Transpl Int. 2012 May; 25(5): 518–526.

- 11.- Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids Transplantation. 2004;78(4):584.
- 12.- The selective use of basiliximab versus thymoglobulin in combination with sirolimus for cadaveric renal transplant recipients at low risk versus high risk for delayed graft function. Transplantation. 2004;78(6):904
- 13.- Comparación de Basiliximab vs. Daclizumab en dosis reducida (2 mg/kg) administrado en dosis única o en dos dosis en receptores de trasplante renal. Rev Invest Clin 2008; 60(2) : 82-86
- 14.- KDIGO guidelines American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S1–S157
- 15.- El estudio del donador vivo para trasplante renal. Rev Invest Clin 2005; 57(2): 195-205
- 16.- Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions, Volume 8, Issue 4, pages 753–760, April 2008
- 17.- Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab for induction in Renal Transplantation. N Engl J Med 2006; 355: 1967-77
- 18.- Levey S. Coresh, et al. Using standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate, Ann Intern Med 2006;145:247-154
- 19.- The effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograft survival. A meta-analysis of individual patient-level data. Anti-Lymphocyte Antibody Induction Therapy Study Group. Ann Intern Med. 1998;128(10):817
- 20.- Clinical and economic outcomes of rabbit antithymocyte globulin induction in adults who received kidney transplants from living unrelated donors and received cyclosporine-based immunosuppression. Pharmacotherapy. 2009;29(10):1166.

21.- Comprehensive clinical nephrology. Ed. Elseiver . 4th ed 2012; pp1152 – 1160

22.- Trasplante de riñón y en otros órganos sólidos,, Farmacia Hospitalaria 2001, Ediciones Arán. Vol 25

23.- Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1995-200 Am J Transplant. 2006;6(5 Pt 2):1153-69

24.- Mechanisms involved in antithymocyte globulin immunosuppressive activity in a nonhuman primate model. Transplantation. 2001;71(3):460