



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE**

**“Timoglobulina vs Basiliximab en pacientes de  
trasplante renal de bajo riesgo inmunológico”**

**TESIS DE PROGRADO**

QUE PARA OBTENER EL  
TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN:  
**NEFROLOGÍA**

PRESENTA:  
**DRA. PAMELA MICHELLE PRADO LOZANO**

TUTOR DE TESIS  
DR. JOSÉ HORACIO CANO CERVANTES  
SERVICIO DE NEFROLOGÍA



CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2023.



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.

**Título de tesis:**

"Timoglobulina vs Basiliximab en pacientes de trasplante renal de bajo riesgo inmunológico".

**Folio RPI \* De Registro de Protocolo\***  
**0080.2020**



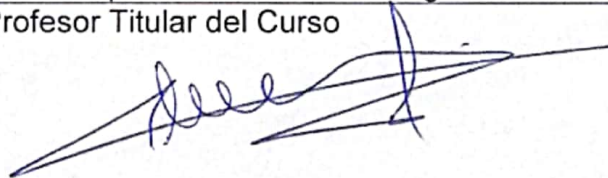
**Dra. Denisse Añorve Bailón**  
Subdirectora de Enseñanza e Investigación



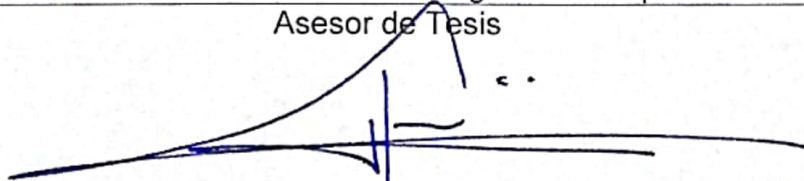
**Dr. José Luis Aceves Chimal**  
Encargado de la Coordinación de Enseñanza  
Jefe de Servicio



**Dr. Julio Manuel Flores Garnica**  
Encargado del Departamento de Nefrología  
Profesor Titular del Curso



**Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez**  
Profesor Titular del Curso de Nefrología avalado por la UNAM  
Asesor de Tesis



**Dr. José Horacio Cano Cervantes**  
Encargado de la División IV de Cirugía  
Médico Adscrito al Servicio de Nefrología



GOBIERNO DE  
MÉXICO



NUEVO  
ISSSTE

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
DIRECCIÓN  
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA  
DIVISIÓN DE POSGRADO  
SERVICIOS ESCOLARES

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO

TESIS PARA TITULACION

La vulneración de los derechos de autor es un delito contra la propiedad de intelectual catalogado como plagio, el cual puede tener graves consecuencias, como la anulación de la matrícula y la anulación del título. y, por consiguiente, puede ser sancionada.

La adopción de ideas ajenas vertidas en un texto y presentarlas en uno propio se califica como plagio o robo de propiedad intelectual, el cual puede ser por copiar directamente, por hacer una traducción y no indicarla como tal o tomar una idea ajena sin indicar su bibliografía, lo cual va en contra del código de honor de la ciencia

Bajo protesta de decir verdad los firmantes al calce de este documento deberán lo siguiente:

1. Se realizó revisión de la bibliografía publicada en la literatura nacional e internacional, seleccionando la considerada apropiada para respaldar el conocimiento científico en el que se basa la tesis titulada Timoglobulina vs Baixiximab en pacientes de trasplante renal de bajo riesgo inmunológico y esta bibliografía fue citada apropiadamente en el texto.
2. Los hallazgos de la investigación fueron contrastados con la información científica publicada, la cual fue debidamente citada en el texto.
3. Para la divulgación de la información científica, nos conduciremos en todo momento protegiendo los derechos de autor, en términos de los artículos 1, 18 y 19 y demás disposiciones aplicables a la ley federal de derechos de autor, así como de su reglamento.

Nombre y firma autógrafa del tutor

José Hincio Cano González

Nombre y firma autógrafa del Médico Residente tesista

Pamela Michelle Prado Lozano

Nombre y firma autógrafa del Jefe de Servicio

Julio Manuel Flores García

Fecha de entrega de tesis

18/Julio/2023

El llenado de este documento deberá ser realizado a mano por las personas que lo firman



Av. Felix Cuevas No. 540, Col. Del Valle, C.P. 03229.

Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX

Teléfono: 5200701

www.issste.gob.mx



2023  
Francisco  
VILA

Este trabajo de tesis con número de registro: 008.2020, presentado por la Dra. Pamela Michelle Prado Lozano, se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dr. José Horacio Cano Cervantes, con fecha en agosto de 2023 para su impresión final.



GOBIERNO DE  
MÉXICO



NUEVO  
ISSSTE  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
DIRECCIÓN  
SUBDIRECCIÓN MÉDICA  
DIVISION IV

Oficio No. 096.200.1.2.6.1.8/033/2023  
Asunto: Enmienda del protocolo  
Ciudad de México a 01 de Febrero del 2023



Dr. Paul Mondragón Terán  
Coordinación de Investigación  
P R E S E N T E

Por medio de este conducto me permito solicitar a usted la enmienda al protocolo titulado " **TIMOGLOBULINA VS BASILIXIMAB EN PACIENTES DE TRASPLANTE RENAL DE BAJO RIESGO**" con número de folio 008.2020, del cual soy investigador responsable.

Lo anterior se debe al ingreso de la Dra. Pamela Michelle Prado Lozano del servicio de Nefrología como investigador asociado 2, en lugar del Dr. Sergio Hernández Estrada, quien no labora en esta institución desde Enero 2021; así como el ingreso de la Dra. Mayra Matias Carmona del servicio de Nefrología Trasplante como investigador asociado 4, quienes harán la recopilación de muestras de pacientes para obtener la N calculada, además de contribuir a la base de datos con fines de publicación de esta investigación.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. JOSÉ HORACIO CANO CERVANTES  
JEFE DE DIVISIÓN DE CIRUGÍA IV

AV. PALLA CUSVAS #580, Col. del Valle, C. P. 03229, Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México  
Tel.: (55) 52005003 Ext 14282-14283 [www.gob.mx/organismo](http://www.gob.mx/organismo)



## ÍNDICE

<b>Resumen</b>	7
<b>Glosario</b>	8
<b>Introducción</b>	9
<b>Marco teórico</b>	11
<b>Planteamiento del problema</b>	19
<b>Pregunta de investigación</b>	20
<b>Justificación</b>	29
<b>Hipótesis</b>	21
<b>Objetivos</b>	21
<b>Metodología</b>	22
1. Diseño de la investigación	22
2. Población	24
3. Criterios de inclusión	24
4. Criterios de exclusión	24
5. Criterios de eliminación	25
<b>Definición de variables</b>	26
<b>Método, técnica y procedimiento de recolección de datos</b>	29
<b>Análisis de datos</b>	29
<b>Resultados</b>	30
<b>Discusión</b>	42

<b>Conclusiones</b>	42
<b>Referencias bibliográficas</b>	43
<b>Anexos</b>	47
<b>Logística</b>	47
<b>Consideraciones éticas</b>	48
<b>Cronograma de actividades</b>	49

## **RESUMEN**

**Introducción:** La inmunosupresión en el trasplante renal se divide en dos partes: el tratamiento de inducción y el de mantenimiento. A su vez el tratamiento de inducción puede dividirse de acuerdo al riesgo inmunológico del paciente de acuerdo a la incompatibilidad de antígenos leucocitarios humanos (HLA), tipo de donación, anticuerpos preformados, compatibilidad ABO, embarazos, transfusiones o trasplantes previos. Las opciones para el tratamiento de inducción son: un agente monoclonal anti CD25 (Basiliximab®) o un agente policlonal (Timoglobulina®). Históricamente se ha otorgado mayor supervivencia del injerto con menos episodios de rechazo al agente policlonal, sin embargo, también mayor número de infecciones. Recientemente algunos ensayos clínicos han refutado dichas aseveraciones. **Objetivo:** Evaluar el efecto de la terapia inducción sobre el comportamiento de la inmunidad celular (CD4, CD8, células NK) y humoral (C3 e Inmunoglobulina G) en pacientes de trasplante renal de bajo riesgo inmunológico. **Material y métodos:** Ensayo clínico unicéntrico aleatorizado segado simple con pacientes candidatos a trasplante renal de riesgo inmunológico bajo sometidos a inducción con Basiliximab o Timoglobulina. Determinación de CD4, CD8, células NK, Complemento C3 e Inmunoglobulina G en el pretrasplante, a los 7 días, primer, tercer, sexto y doceavo mes postrasplante.



**Resultados:** Se observó un descenso estadísticamente significativo en las subpoblaciones linfocitarias a los 7 días postrasplante en el grupo que recibió Timoglobulina. Esta diferencia se mantuvo a los 3 meses postrasplante en la subpoblación de linfocitos CD4 y el índice CD4/CD8 ( $0.96 \pm 0.65$  cel / $\mu$ l vs  $1.79 \pm 0.33$  cel / $\mu$ l,  $p = 0.008$ ). Sin diferencia en la inmunidad celular con ninguna de las terapias. Sin diferencias significativas en los eventos de rechazo o infecciosos.

Conclusiones: Dado que el tamaño de la muestra no alcanzó el poder estadístico calculado no es posible obtener asociaciones significativas ni extrapolarlas a todos los pacientes con trasplante renal. Se continuará reclutando pacientes sometidos a trasplante renal de riesgo inmunológico bajo.

## **GLOSARIO**

ADEs: anticuerpos donador específico

ATG: antitimoglogulina

CENATRA: Centro Nacional de Trasplantes

CMH: complejo Mayor de Histocompatibilidad

CMV: citomegalovirus

CSA: ciclofosfamida

DE: desviación estándar

ECOTT: ecocardiograma transtorácico

ERC: enfermedad renal crónica

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FK: tacrolimus

HLA: antígenos leucocitarios humanos

IFN- $\gamma$ : interferón- $\gamma$

IL2: interleucina-2

IMC: índice de masa corporal

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

MMF: micofenolato de mofetilo

mTOR: inhibidores de la rapamicina

TNF: factor de necrosis tumoral

TR: trasplante renal

PDN: prednisona

P.R.A.: panel reactivo de anticuerpos

RAMA: rechazo activo mediado por anticuerpos

RIC: rango intercuartiles

## INTRODUCCIÓN

El Registro del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) hasta el 31 de diciembre de 2018 mostraba tan solo 3048 pacientes trasplantados; 2079 y 969 para donante vivo y cadavérico respectivamente y una lista creciente de espera de 15 072 pacientes. Nuestro hospital en 2018 trasplantó el 16.4% del total de esos pacientes (60% de donación viva y 40% de cadavérica) La oferta/demanda de órganos hace que el trasplante renal (TR) sea un procedimiento muy valioso ante los grandes beneficios que otorga y en donde el papel del clínico es otorgar la mejor inmunosupresión (inducción y mantenimiento) con los menores eventos adversos.<sup>(1)</sup>

La inmunosupresión en el trasplante se divide en dos partes: Inducción y Mantenimiento, la primera históricamente es catalogada como bajo o alto riesgo inmunológico de acuerdo a: incompatibilidad de antígenos leucocitarios humanos (HLA) por sus siglas en inglés, tipo de donación (viva o cadavérica), anticuerpos preformados (P.R.A.), compatibilidad ABO, embarazos, transfusiones o trasplantes previos; la segunda en la mayor parte de los trasplantes es a base de corticoides (Prednisona), antiproliferativos (Acido Micofenolico y/o Azatioprina), inhibidores de la calcineurina (tacrolimus, ciclosporina) y en la minoría puede llegar a usar inhibidores de la rapamicina (mTOR) como el sirolimus y/o everolimus.<sup>(2)</sup>

Las opciones en la inducción son dos: un agente monoclonal anti CD25 (Basiliximab®) y un agente policlonal (Timoglobulina®), el primero inhibe la señal de co-estimulación y de anclaje de la célula presentadora de antígenos al linfocito T, evitando la proliferación y diferenciación celular a través de esa vía, sin embargo

por otras vías alternas o de escape puede continuar la activación de células T, el segundo destruye por completo a la célula T. Históricamente ante el mecanismo de acción de cada molécula se le ha otorgado mayor supervivencia del injerto con menos episodios de rechazo agudo al agente policlonal, sin embargo, ante su naturaleza también mayor número de infecciones. Recientemente en uno de los ensayos clínicos más importantes en el área de trasplantes el *Harmony trial* <sup>(3)</sup> ha refutado dichas aseveraciones, por lo tanto, parecería que el agente policlonal toma un papel más importante en el TR y en el desenlace del objetivo del clínico: la supervivencia del injerto. En Estados Unidos comparando Basiliximab, Timoglobulina es más frecuentemente usado en las terapias de inducción (18 vs 42%, respectivamente)<sup>4</sup>. La inducción con Timoglobulina ofrece un entorno de confianza en inmunosupresión permitiendo el inicio tardío de la inmunosupresión de mantenimiento.

Pero, ¿Qué sucede con la inmunidad celular y humoral? ¿Cuál es el desenlace final de los CD4, CD8, células NK (*natural killers*), Inmunoglobulinas, complemento?; elementos que son parte del sistema inmune celular y humoral del organismo y que nos permiten combatir infecciones oportunistas; la balanza inmunosupresión – infecciones y el equilibrio entre ambas nos permite desenlaces favorables.

El término “sobreinmunosupresión” tras una búsqueda sistemática en “*MeSH*” no existe, sin embargo, en un consenso de la Sociedad Española de Nefrología tras una revisión definieron el término de sobreinmunosupresión de acuerdo con Budde et al<sup>5</sup>: “*La frecuencia y gravedad de infecciones oportunistas y de malignidad en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor*”. Definición basada en el hecho de que las infecciones y neoplasias son consideradas como “end points” clínicos y supone dos de las causas más importantes en el fallecimiento de los pacientes trasplantados. Una de las maneras de evaluar la presencia de infecciones y su relación con inmunosupresión (IS) es a través de la inmunidad celular y humoral, la medición de CD4, CD8, células NK e Inmunoglobulinas (IgG) y C3 nos permiten darnos una idea de las características del sistema inmune y prevenir infecciones oportunistas ante un estado de depleción.

Es por ello que la finalidad del presente ensayo clínico es medir a través de la inmunidad celular y humoral el grado de inmunosupresión a lo largo del primer año postrasplante y comparar dicha inmunosupresión, entre el grupo que recibió inducción con un agente monoclonal contra uno policlonal. Además de evaluar el desarrollo de infecciones entre estos grupos.

## **MARCO TEÓRICO**

La enfermedad renal crónica (ERC) es catalogada el día de hoy como un problema de salud pública, en 1990 ocupaba el tercer lugar nacional con una prevalencia del 17%, en el 2017 su prevalencia se incrementó un 59.33% tan solo por detrás de la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, incluso superando a las enfermedades neoplásicas. La terapia sustitutiva de la función renal puede dividirse en: diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal. El trasplante renal se ha posicionado como el tratamiento de elección, ya que mejora la calidad de vida y reduce el riesgo de muerte comparado con cualquier tratamiento de sustitución renal<sup>1</sup>; Montgomery *et al*<sup>2</sup> demostró que la supervivencia de los pacientes que se quedan en diálisis a 5 años es de tan solo el 40%, aquellos que son trasplantados incluso bajo criterios extendidos o pruebas cruzadas positivas con posibilidad de terapia de desensibilización tienen una sobrevivencia cercana al 80 – 90 %<sup>(1)</sup>.

El Registro del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) hasta el 31 de diciembre de 2018 mostraba tan solo 3048 pacientes trasplantados; 2079 y 969 para donante vivo y cadavérico respectivamente y una lista creciente de espera de 15 072 pacientes. La oferta/demanda de órganos hace que el TR sea un procedimiento muy valioso ante los grandes beneficios que otorga y en donde el papel del clínico es otorgar la mejor inmunosupresión (inducción y mantenimiento) con los menores eventos adversos. <sup>(1)</sup>.

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) ubicado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21) es una familia de genes que codifican antígenos HLA los cuales se expresan en la superficie celular y juegan un papel determinante en la defensa contra patógenos e inmunidad humoral<sup>6</sup>. En el contexto del trasplante renal

de donante vivo genéticamente diferente, los polimorfismos en el CMH pueden inducir respuestas inmunológicas con efectos deletéreos en la supervivencia del injerto. Es bien sabido que la respuesta alogénica HLA – específica puede ser desarrollada por: embarazos, transfusiones y trasplantes previos y el resultado es el rechazo agudo, los no sensibilizados pueden desarrollar anticuerpos de novo o rechazo mediado por células T después del trasplante; el evento de rechazo agudo ha sido identificado como un fuerte predictor del desarrollo de disfunción crónica del injerto<sup>7</sup>.

Se han realizado esfuerzos para desarrollar anticuerpos que bloquean la proliferación de células T pero no agotar los linfocitos T cooperadores. La proliferación de linfocitos es iniciada por fijación paracrina o autocrina de interleucina-2 (IL-2) en el receptor de IL-2 (IL-2R) presente en las células T activadas. La importancia de la vía IL-2 / IL-2R en la proliferación de linfocitos T, junto con la expresión selectiva de CD25 (la cadena alfa de la subunidad del receptor de IL-2) en los linfocitos activados sugirió que la inhibición de CD25 podría reducir la incidencia de rechazo agudo del injerto<sup>8</sup>.

Los agentes biológicos en forma de anticuerpos policlonales y monoclonales son de uso frecuente en el trasplante de riñón ya sea como terapia de inducción o tratamiento de rechazo. Los anticuerpos policlonales son derivados purificados equinos o de conejo. Los anticuerpos monoclonales históricamente han tenido un origen murino. Los agentes policlonales (Timoglobulina® / ATG) son producidos por animales inmunizados con células linfoideas derivadas del timo humano. Actualmente la globulina anti – timocito de conejo es la preparación preferida, la mayoría de los regímenes involucran la administración intravenosa de ATG durante 4 a 7 días, ya sea como terapia de inducción o para el tratamiento del rechazo resistente a los esteroides. La antitimoglobulina (ATG) contiene anticuerpos que reaccionan contra una variedad de objetivos: células eritrocitarias, neutrófilos, células dendríticas y plaquetas. Se une a múltiples epítomos en la superficie de la célula T e induce una linfocitopenia rápida. Por varios mecanismos, incluyendo

dependientes de complementos, citólisis, fagocitosis celular dependiente y apoptosis.

La Timoglobulina® es un potente inmunosupresor y los recuentos linfocitarios T y B pueden permanecer deprimidos hasta 24 horas después de su administración, sin embargo, la falta de especificidad junto con su marcada inmunosupresión aumenta el riesgo de infección y neoplasias malignas. Así mismo, los agentes policlonales son proteínas xenogéneas provocando una serie de efectos secundarios leves como fiebre y resfriados pero también efectos secundarios significativos después de su primer dosis con liberación de factor de necrosis tumoral (TNF), interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y otras citoquinas. Menos comúnmente, la ATG puede inducir una enfermedad del suero – like y rara vez, el síndrome de dificultad respiratoria aguda<sup>9</sup>. El anticuerpo monoclonal actúa sobre la subunidad alfa del receptor de IL-2 (CD25) que está regulada positivamente al activarse las células T y conduce a la expresión de receptores de IL-2 de alta afinidad. El compromiso de los receptores IL-2 por la IL-2 desencadena la activación de la célula T y por ende proliferación. Basiliximab® es un anticuerpo monoclonal quimérico con una especificidad para CD25; Induce una inmunosupresión relativamente leve y se utiliza como un agente de inducción para prevenir el rechazo, pero no para tratar el rechazo<sup>10</sup>. Aunque el mecanismo exacto de la acción no se comprende completamente, está claro que el agotamiento significativo de las células T no juega un rol principal. La saturación de la subunidad alfa del receptor de IL-2 persiste hasta 25 a 35 días después del tratamiento con basiliximab. Aunque la saturación es importante como determinante de las concentraciones sanguíneas mínimas, no es predictivo de rechazo; no se han asociado efectos secundarios importantes con inducción anti-CD25 en comparación con los receptores de trasplantes que reciben agentes policlonales, sin embargo en ensayos clínicos y estudios observacionales la incidencia de infecciones y malignidad ha sido muy similar en ambos grupos.

Tradicionalmente se ha catalogado el riesgo inmunológico como bajo o alto de acuerdo con las recomendaciones hechas por las guías KDIGO en 2009 vigentes hasta el día de hoy y de acuerdo con el mismo se planea la inducción. Para el bajo

riesgo se usa el antagonista del receptor de IL2/IL-2RA (Simulect®; Novartis, Basiliximab) y para el alto riesgo un agente depletor anti – timocito (ATG) (Timoglobulina®; Sanofi) aunado a la triple terapia inmunosupresora de mantenimiento: Acido Micofenólico (MMF), Tacrolimus (FK) y Prednisona (PDN), estos últimos no producen efectos inmediatos sobre la respuesta inmune cuando suele ser más necesitada, es decir, al mismo tiempo del postrasplante inmediato y la presentación antígeno – anticuerpo.

En Estados Unidos comparado con Basiliximab, Timoglobulina es más frecuentemente usado en las terapias de inducción (18 vs 42%, respectivamente)<sup>11</sup>. La inducción con Timoglobulina ofrece un entorno de confianza en inmunosupresión permitiendo el inicio tardío de inhibidores de la calcineurina o disminuir las dosis de antiproliferativo en caso de poca tolerancia gastrointestinal.

Dos eventos pueden ocurrir en el postrasplante inmediato: el rechazo agudo y la función retardada del injerto, fenómenos que suelen verse mayormente en donaciones cadavéricas asociadas a la respuesta inmunológica y tiempo de isquemia, sin embargo, en el trasplante de donante vivo también pueden presentarse; ambos sucesos impactan directamente en la supervivencia del injerto<sup>(12-14)</sup>.

Un estudio realizado por Lee et al<sup>(15)</sup> con 25 de 46 pacientes de bajo riesgo inmunológico que fueron inducidos con Timoglobulina® (dosis acumulada 4.5 mg/kg) no hubo evidencia de rechazo agudo demostrado por biopsia (0 vs 23.8 % p= 0.015), dentro de los efectos adversos la presencia de infecciones por citomegalovirus (CMV) fue mayor en el grupo de ATG (1.6 - 1.1 vs 0.8 - 1.0 p= 0.004), sin embargo, en infecciones bacterianas no hubo diferencias (p= 0.235); sin complicaciones mayores en ambas y tratadas sin eventualidades.

El Harmony trial<sup>(3)</sup> un ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado donde se evaluó la eficacia y seguridad de la inducción con ATG e IL-2RA tras el retiro rápido de esteroides en pacientes con bajo riesgo inmunológico no encontró diferencias significativas en eventos inmunológicos demostrados por biopsia a los 12 meses

(9.9% vs 11.2%  $p= 0.87$ ), tampoco las hubo para infecciones (54.2% vs 57.5%  $p= 0.34$ ) y malignidad (3% vs 2%  $p= 0.58$ ) entre los grupos.

Laftavi et al<sup>(16)</sup> en un estudio retrospectivo compararon el riesgo de rechazo agudo y supervivencia del injerto en el donante vivo y cadavérico con dosis bajas de ATG; la supervivencia del injerto tras el seguimiento a 8 años fue mayor en el donante vivo comparado con el donante cadavérico (91% vs 45%  $p= 0.004$ ), en un análisis de aquellos pacientes de bajo riesgo inmunológico y donante vivo que recibieron inducción con IL-2RA al compararlos con dosis bajas de ATG no hubieron diferencias en su supervivencia a 8 años (91% vs 92%  $p= 0.55$ ), sin embargo el grupo de inducción con dosis bajas de ATG tuvo menor incidencia de rechazo (7.8% vs 35%  $p= < 0.01$ ) y mejor Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) a los 3 y 5 años. En el receptor de donante cadavérico su supervivencia fue mejor con Timoglobulina comparado con el grupo Basiliximab (86% vs 76%  $p= 0.02$ ), en este estudio las infecciones virales y neoplasias fue similar en ambos grupos tras 8 años de seguimiento. Algo interesante en los hallazgos de Laftavi et al es que la inducción con ATG sostiene de manera prolongada ( $> 12$  meses) el 50 – 80 % de depleción en el número absoluto de CD4 y Linfocitos B; con aparente poca depleción de CD8 lo cual explico el bajo radio de infecciones.

Brennan et al<sup>17</sup> en 2006 analizaron la incidencia de rechazo agudo demostrado por biopsia en pacientes de alto riesgo inmunológico que fueron aleatorizados para recibir Timoglobulina® y Basiliximab® en trasplante de donador cadavérico. Tras 12 meses de seguimiento encontraron diferencias significativas entre ambos grupos: 15.6% vs 25.5%,  $p= 0.02$  en incidencia de rechazo agudo y necesidad mayor de tratamiento de rechazo agudo en el grupo de Basiliximab que en el de Timoglobulina (8.0% vs 1.4%  $p= 0.005$ , respectivamente), sin embargo, en el análisis de pérdida del injerto, función retardada y muerte no hubieron diferencias significativas entre grupos ( $p= 0.34$ ). Un punto importante a mencionar es si bien el número de infecciones asociadas a CMV fue mayor en el grupo de Timoglobulina (85.8% vs 75.2%,  $p= 0.03$ ) la enfermedad por CMV tuvo mucho menor incidencia en el grupo de ATG (7.8% vs 17.5%,  $p= 0.02$ ). La mayoría de efectos adversos



asociados a la administración de Timoglobulina fueron: Leucopenia (45.2%), Trombocitopenia (11.9%), ambos (14.3%) estas condiciones resolvieron en el día 14 en promedio.

Un estudio francés en 2002<sup>(9)</sup> evaluó la seguridad y tolerabilidad de Basiliximab® comparado con Timoglobulina® en combinación con triple terapia inmunosupresora: CsA, esteroides y MMF en adultos con su primer trasplante renal de donación cadavérica y sin profilaxis para CMV; la eficacia fue evaluada mediante la presencia de primer evento de rechazo tratados con anticuerpos o cambio a Tacrolimus, pérdida del injerto (definido como necesidad de nefrectomía del injerto o retrasplante), muerte. La seguridad fue evaluada ante la presencia de infecciones de origen bacteriano y/o virales, malignidad y función retardada del injerto; la supervivencia del injerto fue similar en el grupo de Timoglobulina vs Basiliximab (96% vs 94%, p=NS), rechazo agudo confirmado por biopsia similar en ambos grupos (8%, p=NS), con mayor infección por CMV en el grupo de Timoglobulina (19/50 vs 6/50 p= 0.005) y sin diferencias en neoplasias.

El Bajo Riesgo inmunológico se define como: paciente a trasplantar de raza blanca, P.R.A. < 30%, Donadores sin parada cardiaca, Ausencia de anticuerpos donante específico, compatibilidad ABO, tiempos cortos de isquémica fría y función inmediata del injerto. De acuerdo a la evidencia ni la inducción con agentes monoclonales o policlonales nos previenen la posibilidad de rechazo ni de infecciones, sin embargo, el uso de agentes policlonales parecería ser una buena opción en el objetivo del clínico: la supervivencia del injerto y menos eventos adversos (definido como la aparición de infecciones o neoplasias).

Sobreinmunosupresión es un término no recogido en MeSH y los artículos indexados como tal lo hacen como "*immunosupression*". Asimismo, el diccionario de términos médicos tampoco dispone de una entrada para el término sobreinmunosupresión. En ambos casos se hace referencia a inmunosupresión como la disminución de la respuesta inmunitaria, ya sea por causas naturales, como consecuencia de una enfermedad congénita o adquirida, provocada artificialmente mediante irradiación o administración de productos químicos o biológicos para evitar

el rechazo de los trasplantes, o por ambas causas a la vez, y que aumenta el riesgo de infecciones. En teoría, cabe distinguir entre inmunodepresión como disminución de la respuesta inmune e inmunosupresión como anulación de dicha respuesta. En la práctica, esta distinción se está perdiendo, posiblemente por la influencia del inglés “*supression*”, que indica disminución. Si ya existe controversia en el término, la discrepancia surgida para tratar de monitorizar la inmunosupresión es mucho mayor, si bien se han realizado y se están realizando estudios que podrían complementar a los ya disponibles en la comprensión y abordaje de la respuesta inmune, no solo a nivel del uso de agentes inmunosupresores, sino también en cuanto a la respuesta en relación con enfermedades infecciosas asociadas con el trasplante <sup>(18)</sup>.

En la revisión de la Sociedad Española de Nefrología tras una revisión sistemática y un consenso de expertos durante la reunión Prometeo 2 definieron el término de sobreinmunosupresión de acuerdo con Budde et al<sup>19</sup>: “*la frecuencia y gravedad de infecciones oportunistas y de malignidad en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor*”. Definición basada en el hecho de que las infecciones y neoplasias son consideradas como “*end points*” clínicos y supone dos de las causas más importantes en el fallecimiento de los pacientes trasplantados.

El riesgo y tipo de infección depende del estatus neto de la IS, es así como: complicaciones técnicas quirúrgicas, integridad de la barrera mucocutánea (catéteres, sondas, drenajes, etc), citopenias, hipogammaglobulinemia, alteraciones genéticas, complicaciones metabólicas (diabetes, uremia, desnutrición, enfermedad óseo – mineral), co-infecciones virales, inducción con Timoglobulina (células T: enfermedades virales, células B: gérmenes encapsulados), plasmaféresis (gérmenes encapsulados), Belatacept (Enfermedades linfoproliferativas postrasplante), esteroides (bacterias, hongos heridas), Azatioprina (neutropenia, papilomavirus), ácido micofenólico (bacterias, enfermedad por CMV tardía), inhibidores de la calcineurina (herpes, gingivitis), mTOR (heridas), toda estas causas pueden condicionar infecciones severas en el postrasplante poniendo incluso en riesgo la vida del paciente<sup>18</sup>.

En los últimos años se han desarrollado métodos que tratan de identificar el verdadero estado de respuesta inmune del paciente algunos de ellos se desglosan en la tabla siguiente:

**Tabla1. Biomarcadores usados en trasplante renal en la evaluación de disfunción**

Método de Detección	Descripción	Ventajas	Desventajas
Immuknow <sup>18-22</sup>	Marcador de producción de ATP en las células de respuesta inmune.	Su nivel alto se ha asociado con la existencia de rechazo y el nivel bajo con riesgo de infecciones.	Falta de un adecuado punto de corte. Variabilidad a la realización. No discrimina entre tipo de rechazo y de infecciones.
Inmunidad Celular <sup>23-26</sup>	Estudios de citocinas (IFN gamma) por células que participan en la respuesta inmune tras ser estimuladas con mitógenos.  Estudio de subpoblaciones linfocitarias y células NK.	Predice el riesgo de infecciones oportunistas (CMV) de acuerdo con un punto de corte más específico; en pacientes que reciben ATG CD4 <0,050 x 10 <sup>3</sup> cels/µl, aquellos sin inducción CD8 <0,100 x 10 <sup>3</sup> cels/µl, células NK <50 cels/ µl mayor riesgo de infecciones fúngicas (S 87.5%; E 55.8%). El IFN gamma se asocia con presencia de rechazo agudo subclínico y presencia de Ac Anti HLA de novo.	Metodología empleada aún no está estandarizada y resultados aún en proceso de validación.
Inmunidad Humoral <sup>27-29</sup>	La hipogammaglobulinemia y la hipocomplementemia	Su monitorización y seguimiento disponible en la	Pendiente aún de validez y estudios multicéntricos

	(C3), se ha relacionado con la presencia de infecciones	mayoría de los centros	
Biomarcadores 30-33	Se define como una sustancia utilizada como indicador de un estado biológico. Debe poder medirse objetivamente y ser evaluado como un indicador de un proceso biológico normal, estado patogénico o de respuesta a un tratamiento farmacológico.	<p>IFN gamma e IL-2, antes y después del trasplante, puede identificar a pacientes con alto riesgo de rechazo y ayudar a la minimización de la inmunosupresión.</p> <p>CXCL9 y CXCL10 en orina asesoran sobre la inflamación del injerto renal.</p> <p>El ADN derivado de las células del injerto (GcfDNA), conocido también como biopsia líquida, es un marcador de detección temprana del daño en el injerto.</p>	<p>El valor de su biomarcador es altamente dependiente de su uso.</p> <p>Para considerarlo como biomarcador deben de poseer elevados valores predictivos positivos y negativos en el caso de una prueba diagnóstica</p>

La finalidad del trasplante renal es mejorar la supervivencia del paciente y la del injerto con el menor número de complicaciones relacionadas a eventos inmunológicos, infecciosos y neoplásicos.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Tradicionalmente se han utilizados dos tipos de agentes en la terapia de inducción en el trasplante renal, aquellos depletores de linfocitos T como la ATG o Timoglobulina, y los no depletores como Basiliximab o IL2RA. Si bien los agentes depletores se han asociado a desenlaces positivos en el postrasplante, como menores tasas de rechazo, mayor supervivencia del injerto y mejores TFGc comparado contra los agentes no depletores. También se han observado mayores

eventos infecciosos, especialmente secundarios a CMV. Sin embargo, en estudios más recientes no se han observado diferencias entre los eventos comparando Timoglobulina vs Basiliximab. La intención de este estudio es conocer el estado inmunológico del paciente que se somete trasplante renal, comparando la inducción con Timoglobulina® vs Basiliximab®, en aquellos pacientes catalogados como de bajo riesgo inmunológico; valorando la inmunidad celular (células CD4, CD8, células NK) y la humoral (niveles de C3 e Inmunoglobulina G). De manera secundaria se valorará la tasa de infecciones en ambos grupos.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el estado inmunológico del paciente que se somete a trasplante renal catalogado como de riesgo inmunológico bajo, posterior la inducción con Timoglobulina® comparado contra Basiliximab®?

### **JUSTIFICACIÓN**

La ERC es un problema de salud pública con un incremento importante en su prevalencia mundial, el trasplante renal mejora la supervivencia bajo cualquier esquema de tratamiento de enfermedad renal crónica. La oferta/demanda de órganos sigue siendo muy discordante lo que hace del trasplante renal un procedimiento sumamente valioso en donde la mejora de la supervivencia del injerto sigue siendo el principal reto a vencer hasta el día hoy.

Pacientes de bajo riesgo inmunológico sin un sistema inmune retado por aloanticuerpos (trasplantes, transfusiones, embarazos), como saber que no harán rechazo; los agentes policlonales (Timoglobulina®) muestran suficiente evidencia en disminuir la incidencia de rechazo y mala fama de mayor número de eventos infecciosos, aunque hoy en día la nueva evidencia de los estudios publicados sugiere que el riesgo es prácticamente similar entre los agentes monoclonales y policlonales, sin embargo, pocos describen lo que sucede con la inmunidad celular y humoral y la génesis de la “sobreinmunosupresión”, quizá el riesgo de infecciones podría estar relacionado por la regulación de la inmunidad humoral y celular

pretrasplante y evidenciarse postrasplante ante el uso de inductores y terapia inmunosupresora de mantenimiento.

Es por eso que la finalidad del presente ensayo clínico es conocer el estado inmunológico (valorado por la inmunidad celular y humoral) del paciente que se somete trasplante renal catalogado como de riesgo inmunológico bajo, tras la inducción con Timoglobulina o Basiliximab.

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes inducidos con Timoglobulina presentarán un conteo celular menor de CD4 y CD8, así como de C3 e IgG, a diferencia de aquellos inducidos con Basiliximab.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General Primario**

- Evaluar el efecto de la terapia inducción sobre el comportamiento de la inmunidad celular (CD4, CD8, células NK) y humoral (C3 e Inmunoglobulina G) en pacientes de trasplante renal de bajo riesgo inmunológico.
- **Objetivos específicos.**
- Evaluar el efecto de la terapia inducción sobre el comportamiento de la inmunidad humoral (C3 e Inmunoglobulina G).
- Evaluar el efecto de la terapia inducción sobre el comportamiento de eventos inmunológicos (rechazo celular y humoral).
- Evaluar el efecto de la terapia inducción sobre el comportamiento de eventos infecciosos virales.
  
- **Objetivos Secundarios**
- Conocer la Tasa de Filtrado Glomerular por formula CKD – EPI en ambos grupos

## **METODOLOGÍA**

### **DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.**

Ensayo clínico unicéntrico aleatorizado segado simple con pacientes candidatos a trasplante renal de riesgo inmunológico bajo sometidos a inducción con Basiliximab o Timoglobulina.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

**Fase de reclutamiento:** duración aproximada de 12 meses. Consistió en firma de consentimiento informado y aleatorización.

**Determinaciones pretrasplante:** toma de laboratorios generales como parte del protocolo prequirúrgico de trasplante: biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, P.R.A y tipificación de HLA.

Intervención: determinación de CD4, CD8, células NK, Complemento C3 e Inmunoglobulina G en el pretrasplante.

**Fase de seguimiento:** duración aproximada de 12 a 24 meses. Toma de laboratorios generales como parte del seguimiento postrasplantados (biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos).

Determinaciones postrasplante: del primer al sexto mes: niveles de tacrolimus, cargas virales de virus BK en sangre, del tercer al doceavo mes: cargas virales de CMV en sangre, cargas virales de virus BK en sangre, P.R.A. y biopsia protocolaria del injerto.

Intervención: determinación de CD4, CD8, células NK, Complemento C3 e Inmunoglobulina G a los 7 días, primer mes, tercer mes, sexto mes y doceavo mes postrasplante.

Pacientes serán enrolados de forma aleatoria a recibir inducción con Basiliximab 20 mgs IV (día 0 y 4) y Timoglobulina 1.5 mgs/kg/día (dosis acumulada 4.5 mgs/kg) administradas antes de la reperfusión (4 – 6 hrs), de acuerdo con las recomendaciones del inserto del producto, se ajustará la dosis.

## Terapia de Inmunosupresión consistirá para ambos grupos:

### Metilprednisolona:

- 500 mgs/24 hrs (Día +1)
- 250 mgs/24 hrs (Día +2)
- 125 mgs/24hrs (Día +3)

**Esteroides** → 60 mgs (3-6 día) → 20 mgs/24 hrs dosis reducción hasta 5 mgs/24hrs.

**Ácido Micofenólico** → capa entérica 720 mgs/12hrs.

**Tacrolimus** → Niveles entre el 8 – 12 ng/dL (primer año)

### Estado Inmunológico y Régimen de Profilaxis

#### Profilaxis:

Todos los pacientes serán sometidos esquemas de profilaxis:

- PreTR → Ceftriaxona 2 gramos IV cada 24 hrs/7 días o Levofloxacinó ajustada a TFG en caso de alergia a penicilinas
- PostTR → Fluconazol 100 mgs/24hrs + TMP/SMX 80/400 mgs/24hrs por 3 meses + Valganciclovir en R+/D± o R-/D+ por 3 meses

#### Estado Inmunológico:

#### Citómetro de Flujo Modelo FACSCalibur®

- Software *Worklistmanager*
- Medición de Subpoblaciones Linfocitarias (CD4, CD8, NK Cels)
- 4 grupos:
  - **Grupo 1.** CD4 < 0.050 x 10<sup>3</sup> cels/μL + CD8 < 0.100 x 10<sup>3</sup> cels/μL = **Sobreinmunosupresión**
  - **Grupo 2.** CD4 > 0.050 x 10<sup>3</sup> cels/μL + CD8 < 0.100 x 10<sup>3</sup> cels/μL = **Normal**



- **Grupo 3.**  $CD4 < 0.050 \times 10^3 \text{ cels}/\mu\text{L} + CD8 < 0.100 \times 10^3 \text{ cels}/\mu\text{L} =$   
**Normal**
- **Grupo 4.**  $CD4 > 0.050 \times 10^3 \text{ cels}/\mu\text{L} + CD8 < 0.100 \times 10^3 \text{ cels}/\mu\text{L} =$   
**Normal**
- Complemento C3 e IgG por Nefelometría  
**Biopsia de Vigilancia de Rutina del 3er mes y 12vo mes.**

## **DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN**

Adultos candidatos a trasplante renal en el CMN "20 de Noviembre" del ISSSTE con riesgo inmunológico bajo definido como: donador Vivo, P.R.A Bajo (<30%), ausencia de ADEs, Compatibilidad ABO, primer trasplante; que acepten participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

Universo de trabajo: Pacientes candidatos a trasplante renal de riesgo inmunológico bajo sometidos a inducción con Basiliximab y Timoglobulina en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", en el periodo comprendido de Septiembre de 2019 a Mayo 2023.

Definición del grupo control: Pacientes candidatos a trasplante renal de riesgo inmunológico bajo con inducción con Basiliximab

Definición del grupo a intervenir: Pacientes candidatos a trasplante renal de riesgo inmunológico bajo con inducción con Timoglobulina

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Todos los pacientes adultos candidatos a trasplante renal en el CMN "20 de Noviembre" del ISSSTE con riesgo inmunológico bajo, que acepten participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que sufran pérdida del injerto por complicaciones quirúrgicas u otras entidades inmunológicas en el primer mes.
- Trasplante de Órganos simultáneos.
- Serología Negativa de memoria para Epstein – Barr virus demostrado por IgG (-) en perfil TORCH.

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Aquellos pacientes que pierdan el seguimiento durante el estudio y que no acudan a la toma de laboratorios del estudio de acuerdo al diseño metodológico

## TAMAÑO DE MUESTRA

El tipo de muestreo se realizará por método de asignación aleatoria a través de software computarizado simple, con un 20% adicional del número de muestra ante la posibilidad de exclusión.

El cálculo de la muestra se basa en el estudio publicado por Laftavi et al<sup>16</sup> donde evaluaron la incidencia de rechazo en una población de bajo riesgo inmunológico que fue sometida a inducción con Timoglobulina® (n=64) y Basiliximab® (n= 20) encontrando menor incidencia de rechazo en el grupo de Timoglobulina® (7.8 % vs 35 %  $p= 0.01$ ), y en cuanto al estado de inmunosupresión encontraron que en el grupo de Timoglobulina® se promovía mayor depleción de linfocitos CD4 en su conteo absoluto al año (50 – 80%) sin afectar a las poblaciones de CD8 a diferencia de Basiliximab.

Dado lo anterior el cálculo de muestra se realizó bajo un error alfa del 5% y beta del 20% bajo la siguiente fórmula:

$$n = \frac{[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p1(1-p1) + p2(1-p2)}]^2}{(p1 - p2)}$$

- 1) N: exposición: un tamaño simple para el grupo de exposición.
- 2) Proporción del resultado que se produce en el grupo de exposición (p1): debe proceder de la literatura de revisión.

- 3) Proporción del resultado que se produce en el grupo de no exposición ( $p_2$ ): es una proporción del resultado de interés que debe establecerse a partir de la literatura de revisión o de un estudio piloto.
- 4) Alfa ( $\alpha$ ): es un nivel significativo.
- 5) Beta ( $\beta$ ): probabilidad de error de tipo II.
- 6) Correlación intraclúster ( $\rho$ ): debe establecerse sobre la base de un estudio similar.
- 7) Número medio de muestras por conglomerado ( $m$ ): los investigadores pueden establecerlo por sí mismos.
- 8) Exposición: tamaño de la muestra en el grupo de exposición después de utilizar la corrección de continuidad.
- 9) Exposición (ajuste): tamaño de la muestra en el grupo de casos tras ajustar la corrección de continuidad y el muestreo por conglomerados.<sup>(34-36)</sup>

**Tabla 2. DEFINICIÓN DE VARIABLES**

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Nivel de Medición</b>	<b>Unidad de Medición</b>
<b>Sexo</b>	Referido por interrogatorio	Conjunto de variables que caracterizan a un individuo de cada especie	Independiente	Cualitativa, dicotómica	Masculino, femenino
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su fecha de nacimiento	Edad biológica	Independiente	Cuantitativa, continua	Años
<b>Etiología de ERC</b>	Causa de la ERC	Causa de ERC demostrada por biopsia renal	Independiente	Cualitativa, nominal	No filiada DM2 HAS Glomerulonefritis Otras
<b>Tiempo en terapia de</b>	Tiempo desde el inicio de TRR	Tiempo desde el inicio de TRR hasta el	Independiente	Cualitativa, nominal	Hemodiálisis Diálisis Trasplante renal

<b>reemplazo renal</b>	hasta el día del interrogatorio	día del interrogatorio			
<b>Comorbilidades</b>	Dos o más enfermedades que coexisten en una persona	Dos o más enfermedades que coexisten en una persona	Independiente	Cualitativa, dicotómica	Presente = 1 Ausente = 0
<b>Terapia de mantenimiento</b>	Tratamiento inmunosupresor utilizado en el trasplante renal	Tratamiento inmunosupresor utilizado en el trasplante renal	Independiente	Cualitativa, nominal	FK+PDN+MMF mTOR+PDN+MMF CSA+PDN+MMF
<b>Tiempo de isquemia</b>			Independiente		
<b>Edad del donador</b>			Independiente		
<b>Riesgo Inmunológico</b>	Bajo Riesgo: P.R.A. < 30%, Compatibilidad ABO, Trasplante de donación viva.	Se caracterizarán de acuerdo con la realización de P.R.A. y tipificación HLA pre-trasplante, grupo sanguíneo y de acuerdo con el tipo de donación.		Cuantitativa Continua de Razón para P.R.A.  Cuantitativa Continua Discreta para HLA  Cualitativa Nominal para Grupo Sanguíneo y Tipo de Donación	%  Haplotipos (0,1,2)  ABO Donación Viva/Cadavérica
<b>Inmunosupresión</b>	Disminución de la respuesta inmunitaria, ya sea por causas naturales, como consecuencia de una enfermedad congénita o adquirida, provocada artificialmente mediante irradiación o administración de	Medición de marcadores de inmunidad humoral y inmunidad celular:  Subpoblaciones linfocitarias: CD4 <0,050 x 10 <sup>3</sup> células/ µl CD8 <0,100 x 10 <sup>3</sup> células/ µl	Dependiente  Dependiente  Dependiente	Cuantitativa Continua de Razón	células/ µl  células/ µl  células/ µl

	productos químicos o biológicos para evitar el rechazo de trasplantes, o por ambas causas a la vez, y que aumenta el riesgo de infecciones.	Células NK <50 células/ $\mu$ l  Inmunoglobulinas G y Complemento (C3)	Dependiente		mg/dL
--	---	--	-------------	--	-------

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Nivel de Medición	Unidad de Medición
<b>Infecciones Oportunistas</b>	Presencia de episodios infecciosos oportunistas como: bacterias intracelulares (micobacterias, nocardia spp, Legionella spp, Loisteria monocytogenes), Herpes virus (CMV, HSV, Varicella Zoster y Epstein - Barr relacionado a enfermedad linfoproliferativa postrasplante), Poliomavirus, Nefropatía Asociada a poliomavirus (PVAN), infecciones fungicas (Candida spp, criptococcus spp), pneumoystosis y parasitos (Toxoplasma gondii y Leishmania spp)	Medición de infección latente mediante perfil TORCH. Aislamiento específico de acuerdo al medio de cultivo y/o método de detección sensible y específico	Dependiente	Cualitativa Nominal	Riesgo:  Alto Natural Alto Adquirido Intermedio Bajo
		BK con carga viral por PCR por arriba de 10 000 copias/mL	Dependiente	Cuantitativa Continua de Razón	Copias/mL
		Cuantificación de carga viral por PCR definida positiva > 1000 copia/mL, sin evidencia de síntomas clínicos.	Dependiente	Cuantitativa Continua de Razón	Copias/mL
		Cuantificación de carga viral	Dependiente	Cuantitativa Continua de Razón	Copias/mL

	<p>Infeción por CMV: Evidencia de replicación sin presencia de síntomas definido como el aislamiento o detección de proteínas virales o ácidos nucleicos en cualquier tejido y fluido corporal</p> <p>Enfermedad por CMV: Evidencia de infección con síntomas atribuibles a la misma, a menudo caracterizada por un síndrome viral (fiebre, malestar general), leucopenia, trombocitopenia, invasión a algún órgano.</p>	<p>por PCR definida positiva &gt; 1000 copia/mL, con evidencia de síntomas clínicos.</p>			
--	--	--	--	--	--

## TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

El análisis de las muestras de la intervención se realizará mediante citometría de flujo a través del Modelo FACS Calibur® mediante el software *Worklistmanager* y Técnica de Nefelometria para el caso del Complemento (C3) e Inmunoglobulina.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Medidas de tendencia central y dispersión habituales

- Datos cuantitativos como media y desviación estándar (DE) para variables de distribución paramétrica

- Mediana y rangos intercuartiles (RIC) para variables no paramétricas

Las variables cualitativas expresadas como frecuencias absolutas y relativas.

Las variables categóricas mediante la prueba de chi cuadrado, mientras que la prueba T de student o la prueba de U Mann-Whitney para variables continuas.

La variación entre medias de variables paramétricas se analizó mediante Anova y se utilizó Kruskal wallis para las no paramétricas

Significancia estadística  $p = 0.05$

## **RESULTADOS**

Se han incluido 27 pacientes trasplantados renales de riesgo inmunológico bajo, desde Septiembre 2019 hasta Mayo 2023. De estos, un paciente se excluyó por presentar pérdida del injerto secundaria a complicaciones quirúrgicas y dos más por no contar con determinaciones basales de las variables a estudiar (CD4, CD8, complemento C3, IgG). De los 24 pacientes analizados, 62.5% fueron hombres, con una mediana de edad de 36 años. La principal etiología de ERC fue no filiada en 66.6%, seguida de las glomerulopatías en 20.8%. La mediana de tiempo en terapia de reemplazo renal fue de 18 meses, siendo hemodiálisis la terapia más utilizada en 50%, mientras que, dos pacientes recibieron un trasplante renal anticipado. La comorbilidad más prevalente fue hipertensión arterial, presente en 83% de los pacientes. El resto de las características demográficas se detalla en la Tabla 1.

Del total de pacientes, 14 recibieron inducción con Basiliximab y 10 con Timoglobulina, con una dosis acumulada de 4.5 mg/kg de peso y todos recibieron terapia de mantenimiento con prednisona, ácido micofenólico y tacrolimus. En cuanto a las características basales entre ambos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de isquemia, edad del donador, P.R.A. pretrasplante, riesgo basal para infección por CMV, ni entre las variables de estudio, como se muestra en la Tabla 2.

En cuanto al comportamiento de la inmunidad celular a los 7 días después de haber recibido la terapia de inducción se observó mayor descenso en las subpoblaciones

linfocitarias, incluido CD8, en el grupo que recibió Timoglobulina, con una diferencia estadísticamente significativa (Linfocitos CD4 418 cel / $\mu$ l (285 – 788 cel / $\mu$ l) vs 30 cel / $\mu$ l (2 – 58 cel / $\mu$ l) p = 0.0002), (Linfocitos CD8 58 cel / $\mu$ l (3 – 108 cel / $\mu$ l) vs 291 cel / $\mu$ l (116 – 483 cel / $\mu$ l) p = 0.011); así como en el índice CD4/CD8 y las células NK (85 cel / $\mu$ l (74 – 113.5 cel / $\mu$ l) vs 34 cel / $\mu$ l (8 – 65 cel / $\mu$ l p = 0.045). Mientras que no hubo diferencia en los niveles de C3 ni de Inmunoglobulina G. Esta diferencia se mantuvo a los 3 meses postrasplante en la subpoblación de linfocitos CD4 (935  $\pm$  440 cel / $\mu$ l vs 228  $\pm$  136 cel / $\mu$ l, p= 0.002) y el índice CD4/CD8 (0.96  $\pm$  0.65 cel / $\mu$ l vs 1.79  $\pm$  0.33 cel / $\mu$ l, p = 0.008). No hubo diferencias a los tres meses en el recuento de CD8, células NK, complemento ni IgG. (Tablas 3 y 4)

Haciendo la comparación a los 7 días y 3 meses postrasplante en cada grupo se observó que en el grupo de Basiliximab hubo diferencia en el comportamiento de los linfocitos CD4 a la semana y tres meses comparado con el basal, al igual que con el recuento de células NK a los 7 días postrasplante. Así mismo en el grupo de Timoglobulina se observó un descenso significativo de los linfocitos CD4, CD8 y células NK a los 7 días de la inducción, el cual se mantuvo a los 3 meses postrasplante en el caso de los CD4. Sin presentar diferencias en la inmunidad humoral con ninguna de las terapias. (Tablas 5 y 6).

En cuanto a los eventos infecciosos, en el grupo de Basiliximab un paciente presentó infección de vías urinarias secundaria a E. coli con betalactamasas de espectro extendido a la semana postrasplante, un paciente presentó infección por CMV al mes postrasplante en el grupo de Timoglobulina y remitió con tratamiento antes de los tres meses, sin complicaciones.

En cuanto a los eventos de rechazo, un paciente en el grupo de Basiliximab presentó rechazo activo mediado por anticuerpos a los tres meses postrasplante, evidenciado por biopsia protocolaria. Ningún paciente en el grupo de Timoglobulina presentó rechazo.

<b>Tabla 3. Características Demográficas</b>	
<b>Características Basales</b>	<b>N= 24</b>
<b>Edad (años)*</b>	36 (30 – 44)



<b>Sexo n (%)<sup>¶</sup></b>	
Masculino	15 (62.5)
<b>Talla (m)<sup>p</sup></b>	1.66 ± 0.11
<b>Peso (kg)<sup>p</sup></b>	68.27 ± 18.7
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)<sup>b</sup></b>	24.05 ± 4.47
<b>Etiología de la ERC n (%)<sup>¶</sup></b>	
No Filiada	16 (66.6)
Glomerulopatías	5 (20.8)
Otras	3 (12.5)
<b>Tiempo en TRR (meses)*</b>	18 (9 – 48)
<b>Modalidad TRR n (%)<sup>¶</sup></b>	
Hemodiálisis	12 (50)
Diálisis Peritoneal	10 (41.7)
Trasplante anticipado	2 (8.3)
<b>Comorbilidades n (%)<sup>¶</sup></b>	
HAS	20 (83.3)
Ninguna	4 (16.6)
DM2	2 (8.3)
<b>Citometría Hemática</b>	
Hemoglobina (gr/dl)*	11 (10.4 – 12)
Leucocitos (miles/mm <sup>3</sup> ) <sup>b</sup>	6.63 ± 2.17
Linfocitos CD4 (cel /μl) <sup>b</sup>	669 ± 241
Linfocitos CD8 (cel /μl) <sup>b</sup>	436 ± 186
Relación CD4/CD8*	1.61 (1.2 – 1.8)
Plaquetas (miles/mm <sup>3</sup> )*	218 (5.36 – 8.54)
<b>Mineral – Óseo<sup>p</sup></b>	
Calcio (mg/dl)	9.52 ± 1.15
Fósforo (mg/dl)	6.54 ± 2.21
Magnesio (mg/dl)	2.44 ± 0.59
PTH (pg/ml)	497.2 ± 357.8
<b>FEVI por ECOTT (%)<sup>p</sup></b>	58.93 ± 7.67
<b>Riesgo basal para CMV n (%)<sup>¶</sup></b>	
Medio	20 (83.3)
Alto	3 (12.5)
Bajo	1 (4.1)
<b>P.R.A. *</b>	
Clase I (%)	3 (0 - 6)
Clase II (%)	4 (0 – 5.7)
<b>Complemento C3 (mg/dl)*</b>	102.5 (82.5 – 118.5)
<b>Inmunoglobulina G (mg/dl)<sup>p</sup></b>	1023 ± 309
<b>Células NK (cel /μl)*</b>	273 (217 – 367)
<p>IMC: índice de masa corporal, ERC: enfermedad renal crónica, TRR: terapia de reemplazo renal, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ECOTT: ecocardiograma transtorácico, CMV: citomegalovirus, P.R.A: panel reactivo de anticuerpos, NK: <i>natural killers</i></p> <p>* Valores expresados en medianas con RIC (25 – 75%). <sup>b</sup> Valores expresados en medias y Desviación estándar</p>	

<b>Tabla 4. Características Demográficas Entre Ambos Grupos</b>			
<b>Variable</b>	<b>IL2R (n = 14)</b>	<b>ATG (n =10)</b>	<b>P</b>
<b>Edad receptor (años)*</b>	37 (29 – 51)	32.5 (29 – 42)	0.413 <sup>§</sup>
<b>Sexo n (%)<sup>¶</sup></b>			
Masculino	8 (57.1)	7 (70)	0.678 <sup>¶</sup>
<b>Edad donador (años)<sup>p</sup></b>	41.2 ± 12.44	39.4 ± 13.64	0.739 <sup>f</sup>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	25 (18.8 – 28.2)	23.3 (20.8 – 23.8)	0.333 <sup>§</sup>
<b>Isquemia tibia (minutos)<sup>p</sup></b>	47.7 ± 18.27	52.40 ± 21.81	0.573 <sup>f</sup>
<b>Etiología de la ERC n (%)<sup>¶</sup></b>			
No Filiada	10 (71.42)	6 (60)	0.640 <sup>¶</sup>
Glomerulopatías	2 (14.28)	3 (30)	
Otras	2 (14.28)	1 (10)	
<b>Tiempo en TRR (meses)*</b>	31.5 (0 - 132)	31.6 (9 – 84)	0.874 <sup>§</sup>
<b>Modalidad TRR n (%)<sup>¶</sup></b>			
Hemodiálisis	6 (42.85)	6 (60)	0.410 <sup>¶</sup>
Diálisis Peritoneal	6 (42.85)	4 (40)	
Trasplante anticipado	2 (14.28)	0	
<b>Comorbilidades n (%)<sup>¶</sup></b>			
HAS	8 (57.14)	7 (70)	0.629 <sup>¶</sup>
Ninguna	5 (35.71)	3 (30)	
DM2	1 (7.14)	0 (0)	
<b>Citometría Hemática</b>			
Hemoglobina (gr/dl) <sup>p</sup>	11.34 ± 1.57	11.39 ± 1.37	0.930 <sup>f</sup>
Leucocitos(miles/mm <sup>3</sup> ) <sup>p</sup>	6.57 ± 1.92	6.71 ± 2.53	0.876 <sup>f</sup>
Linfocitos CD4 (cel /µl) <sup>p</sup>	668 ± 228	671 ± 275	0.983 <sup>f</sup>
Linfocitos CD8 (cel /µl) <sup>p</sup>	405 ± 183	484 ± 192	0.336 <sup>f</sup>
Índice CD4/CD8*	1.65 (1.31 – 2.19)	1.5 (1.01 – 1.79)	0.343 <sup>§</sup>
Plaquetas(miles/mm <sup>3</sup> )*	230 ± 65.47	236 ± 122	0.796 <sup>§</sup>
<b>Mineral – Óseo</b>			
Calcio (mg/dl) <sup>p</sup>	9.52 ± 0.98	9.66 ± 1.47	0.784 <sup>f</sup>
Fósforo (mg/dl)*	5.15 (4.6 – 7.67)	7.02 (5.62 – 9.27)	0.217 <sup>§</sup>
Magnesio (mg/dl) <sup>p</sup>	2.45 ± 0.66	2.45 ± 0.51	
<b>Riesgo basal para CMV n (%)<sup>¶</sup></b>			
Medio	11 (78.57)	10 (100)	0.293 <sup>¶</sup>
Alto	2 (14.28)	0	
Bajo	1 (7.14)	0	
<b>P.R.A. <sup>¶</sup></b>			
Clase I (%) <sup>p</sup>	5.0 ± 4.0	2.66 ± 3.08	0.152 <sup>f</sup>
Clase II (%) <sup>*</sup>	4.5 (0 – 8)	2.0 (0 – 5)	0.584 <sup>§</sup>
<b>Complemento C3 (mg/dl)*</b>	107 (86 – 115)	98 (68 – 126)	0.501 <sup>§</sup>
<b>Inmunoglobulina G (mg/dl)<sup>p</sup></b>	1055 ± 344.7	980 ± 259.2	0.582 <sup>f</sup>
<b>Células NK (cel /µl)*</b>	268 (221 – 354)	294 (180 – 537)	0.796 <sup>§</sup>

IL2R: receptor de interleucina 2, ATG: antitimoglobulina, IMC: índice de masa corporal, ERC: enfermedad renal crónica, TRR: terapia de reemplazo renal, HAS: hipertensión arterial sistémica, DM2: diabetes mellitus tipo 2

<sup>§</sup> Valores analizados para variables no paramétricas por U de Mann Whitney <sup>¶</sup> Valores analizados por test Exacta de Fisher o X<sup>2</sup>. <sup>f</sup> Valores analizados para variables paramétricas por T de student

\*Valores expresados en medianas con RIC (25 – 75%). <sup>b</sup> Valores expresados en medias y Desviación estándar

<b>Variables</b>	<b>IL2R (n= 14)</b>	<b>ATG (n=10)</b>	<b>P</b>
<b>Niveles FK (ng/ml)*</b>	6.15 (4.50 – 9.52)	7.15 (4.42 – 10)	0.989 <sup>§</sup>
<b>Valores Hematológicos</b>			
Hemoglobina (g/dl) <sup>b</sup>	10.47 ±0.85	10.12 ± 1.95	0.554 <sup>f</sup>
Leucocitos (miles/mm <sup>3</sup> ) <sup>b</sup>	10.50 ± 3.23	7.15 ± 2.09	0.009 <sup>f</sup>
Linfocitos CD4 (cel /µl)*	418 (285 – 788)	30 (2 – 58)	0.0002 <sup>§</sup>
Linfocitos CD8 (cel /µl)*	291 (116 – 483)	58 (3 – 108)	0.011 <sup>§</sup>
Índice CD4/CD8*	1.8 (1.48 – 2.82)	0.76 (0.36 – 0.76)	0.0002 <sup>§</sup>
Plaquetas (miles/mm <sup>3</sup> ) <sup>b</sup>	257.9 ± 61.69	213.7 ± 91.45	0.235 <sup>f</sup>
<b>Mineral – Oseo</b>			
Calcio (mg/dl) <sup>b</sup>	9.20 ± 0.71	8.99 ± 1.35	0.614 <sup>f</sup>
Fósforo (mg/dl) <sup>b</sup>	2.60 ± 0.74	2.65 ± 0.86	0.897 <sup>f</sup>
Magnesio (mg/dl)*	1.80 (1.68 – 1.88)	1.79 (1.68 – 1.89)	0.897 <sup>§</sup>
<b>Eventos infecciosos n (%)<sup>¶</sup></b>			
Bacterianos	1 (7.14)	0	NS
Virales	0	0	
BK	0	0	
CMV	0	0	
Fúngicos	0	0	
<b>Eventos Inmunológicos n (%)<sup>¶</sup></b>			
RAMA	0	0	NS
Rechazo celular	0	0	
<b>Complemento C3 (mg/dl) <sup>b</sup></b>	107.9 ± 24.18	114.5 ± 33.45	0.677 <sup>f</sup>
<b>Inmunoglobulina G (mg/dl) <sup>b</sup></b>	857.3 ± 271.5	819.6 ± 193.8	0.765 <sup>f</sup>
<b>Células NK (cel /µl)*</b>	85 (74 – 113.5)	34 (8 – 65)	0.045 <sup>§</sup>

IL2R: receptor de interleucina 2, ATG: antitimoglobulina, FK: tacrolimus, BK: virus BK, CMV: citomegalovirus, RAMA: rechazo activo mediado por anticuerpos  
<sup>§</sup> Valores analizados para variables no paramétricas por U- Mann Whitney <sup>¶</sup>Valores analizados por test Exacta de Fisher o X<sup>2</sup>. <sup>f</sup>Valores analizados para variables paramétricas por T no pareada\*Valores expresados en medianas con RIC (25 – 75%). <sup>b</sup>Valores expresados en medias y Desviación estándar

<b>Variables</b>	<b>Basiliximab (n= 14)</b>	<b>Timoglobulina (n=10)</b>	<b>P</b>
<b>Niveles FK (ng/ml)*</b>	8.35 (6 – 10-65)	10.6 (8 – 15.5)	0.097 <sup>f</sup>
<b>Valores Hematológicos</b>			
Hemoglobina (g/dl)*	13.25 (12.2 – 14.65)	13.90 (13.7 – 15.1)	0.206 <sup>§</sup>
Leucocitos (miles/mm <sup>3</sup> ) <sup>b</sup>	7.48 ± 3.65	7.81 ± 1.96	0.806 <sup>f</sup>
Linfocitos CD4 (cel /µl) <sup>b</sup>	935 ± 440	228 ± 136	0.002 <sup>f</sup>
Linfocitos CD8 (cel /µl) <sup>b</sup>	541 ± 295	345 ± 196	0.187 <sup>f</sup>

Relación CD4/CD8 <sup>p</sup> Plaquetas (miles/mm <sup>3</sup> )*	1.79 ± 0.33 280 (258 – 349)	0.96 ± 0.65 257 (238 – 309)	0.008 <sup>f</sup> 0.376 <sup>§</sup>
<b>Mineral – Óseo</b>			
Calcio (mg/dl) <sup>p</sup>	9.77 ± 0.81	10.2 ± 1.20	0.410 <sup>f</sup>
Fósforo (mg/dl)*	3.30 (3.07 – 3.87)	3.00 (2.6 – 3.5)	0.076 <sup>§</sup>
Magnesio (mg/dl) <sup>p</sup>	1.78 ± 0.15	1.64 ± 0.17	0.058 <sup>f</sup>
<b>Eventos infecciosos n (%)<sup>¶</sup></b>			
Bacterianos	0	0	
Virales	0	0	
BK	0	0	
CMV	0	0	
Fúngicos	0	0	
<b>Eventos Inmunológicos n (%)<sup>¶</sup></b>			
RAMA	1 (7.14)	0	
Rechazo celular	0	0	
<b>Complemento C3 (mg/dl)<sup>p</sup></b>	117.5 ± 33.34	120.8 ± 18.5	0.825 <sup>f</sup>
<b>Inmunoglobulina G (mg/dl)<sup>p</sup></b>	933.3 ± 331.9	868.8 ± 284	0.703 <sup>f</sup>
<b>Células NK (cel /µl)*</b>	278 (118 – 347)	82 (71 - 222)	0.064 <sup>§</sup>
IL2R: receptor de interleucina 2, ATG: antitumoglobulina, FK: tacrolimus, BK: virus BK, CMV: citomegalovirus, RAMA: rechazo activo mediado por anticuerpos			
§ Valores analizados para variables no paramétricas por U- Mann Whitney ¶ Valores analizados por test Exacta de Fisher o X <sup>2</sup> . <sup>f</sup> Valores analizados para variables paramétricas por T no pareada*Valores expresados en medianas con RIC (25 – 75%). <sup>p</sup> Valores expresados en medias y Desviación estándar			

Variable	IL2R Basal	IL2R 7 días	ILR 3 meses	P	P Basal vs 7 días	P Basal vs 3 meses
<b>Valores Hematológicos</b>						
Hemoglobina (g/dl) <sup>p</sup>	11.34 ± 1.57	10.47 ± 0.85	13.29 ± 1.57	< 0.001 <sup>ae</sup>	0.2174 <sup>D</sup>	<0.002 <sup>f</sup>
Leucocitos (miles/mm <sup>3</sup> ) <sup>p</sup>	6.47 ± 1.58	10.50 ± 3.23	7.48 ± 3.65	0.0045 <sup>ae</sup>	<0.001 <sup>D</sup>	0.316 <sup>f</sup>
Linfocitos CD4 (cel /µl) <sup>p</sup>	668 ± 228	578 ± 385	935 ± 440	< 0.001 <sup>ae</sup>	0.006 <sup>f</sup>	<0.001 <sup>f</sup>
Linfocitos CD8 (cel /µl) <sup>p</sup>	405 ± 183	311 ± 225	541 ± 295	0.134 <sup>ae</sup>		
Índice CD4/CD8*	1.65 (1.31 – 2.19)	1.8 (1.48 – 2.82)	1.71 (1.51- 2.12)	0.547 <sup>c</sup>		
Plaquetas (miles/mm <sup>3</sup> )*	237 ± 119	257.9 ± 61.69	321 ± 139	0.0506 <sup>ae</sup>	0.206 <sup>D</sup>	0.023 <sup>D</sup>
<b>Mineral – Óseo</b>						
Calcio (mg/dl) <sup>p</sup>	9.52 ± 0.98	9.20 ± 0.71	9.77 ± 0.81	0.210 <sup>ae</sup>		
Fósforo (mg/dl)*	5.15 (4.6 – 7.67)	2.40 (2.12- 3.40)	3.30 (3.07 – 3.87)	<0.001 <sup>c</sup>	0.002 <sup>§</sup>	0.004 <sup>§</sup>
Magnesio (mg/dl) <sup>p</sup>	2.45 ± 0.66	1.81 ± 0.15	1.78 ± 0.15	0.007 <sup>ae</sup>	0.003 <sup>D</sup>	0.013 <sup>f</sup>
<b>Eventos infecciosos n (%)<sup>¶</sup></b>	NA					
Bacterianos		7.14	0			
Virales		0	0			
BK		0	0	NS	NS	NS
CMV		0	0			
Fúngicos		0	0			
<b>Eventos Inmunológicos n (%)<sup>¶</sup></b>	NA					
RAMA		0	1 (7.14)	NS	NS	NS
Rechazo celular		0	0			
Complemento C3 (mg/dl) <sup>p</sup>	128 ± 97	107.9 ± 24.18	117.5 ± 33.34	0.817 <sup>ae</sup>		
Inmunoglobulina G (mg/dl) <sup>p</sup>	1055 ± 344.7	857.3 ± 271.5	933.3 ± 331.9	0.987 <sup>ae</sup>		
Células NK (cel /µl)*	268 (221 – 354)	85 (74 – 113.5)	278 (118 – 347)	0.0004 <sup>c</sup>	<0.0001 <sup>§</sup>	0.659 <sup>§</sup>

IL2R: receptor de interleucina 2, ATG: antitromboglobulina, FK: tacrolimus, BK: virus BK, CMV: citomegalovirus, RAMA: rechazo activo mediado por anticuerpos

<sup>§</sup> Valores analizados para variables no paramétricas por U- Mann Whitney <sup>f</sup> Valores analizados para variables paramétricas por T no pareada,

<sup>D</sup> Valores analizados para variables paramétricas por T pareada

<sup>æ</sup> Valores analizados para variables paramétricas por ANOVA. <sup>ç</sup> Valores analizados para variables no paramétricas por Kruskal- Wallis.

\*Valores expresados en medianas con RIC (25 – 75%). <sup>b</sup> Valores expresados en medias y Desviación estándar

Tabla 8. Comportamiento a 7 días y 3 meses postrasplante en el grupo de Timoglobulina						
Variable	ATG Basal	ATG 7 días	ATG 3 meses	Valor P	P Basal vs 7 días	P Basal vs 3 meses
<b>Valores Hematológicos</b>						
Hemoglobina (g/dl) <sup>b</sup>	11.39 ± 1.37	10.12 ± 1.95	13.91 ± 1.83	0.0003 <sup>æ</sup>	0.110 <sup>D</sup>	0.003 <sup>f</sup>
Leucocitos (miles/mm <sup>3</sup> ) <sup>b</sup>	6.71 ± 2.53	7.15 ± 2.09	7.81 ± 1.96	0.043 <sup>æ</sup>	0.615 <sup>D</sup>	0.290 <sup>f</sup>
Linfocitos CD4 (cel /µl) <sup>b</sup>	671 ± 275	35 ± 38	228 ± 136	<0.0001 <sup>æ</sup>	<0.0001 <sup>f</sup>	0.003 <sup>f</sup>
Linfocitos CD8 (cel /µl) <sup>b</sup>	484 ± 192	73 ± 89	345 ± 196	<0.0001 <sup>æ</sup>	<0.0001 <sup>f</sup>	0.087 <sup>f</sup>
Índice CD4/CD8*	1.5 (1.01 – 1.79)	0.76 (0.36 – 0.76)	0.76 (0.39-1.61)	0.022 <sup>ç</sup>	0.005 <sup>§</sup>	0.144 <sup>§</sup>
Plaquetas (miles/mm <sup>3</sup> )*	236 ± 122	213.7 ± 91.45	273 ± 47	<0.001 <sup>æ</sup>	< 0.001 <sup>f</sup>	<0.001 <sup>f</sup>
<b>Mineral – Óseo</b>						
Calcio (mg/dl) <sup>b</sup>	9.66 ± 1.47	8.99 ± 1.35	9.77 ± 0.81	0.204 <sup>æ</sup>		
Fósforo (mg/dl)*	7.02 (5.62- 9.27)	2.40 (2.12-3.4)	3.30 (3.07 – 3.87)	0.001 <sup>ç</sup>	0.0005 <sup>§</sup>	0.002 <sup>§</sup>
Magnesio (mg/dl) <sup>b</sup>	2.45 ± 0.51	1.89 ± 0.33	1.78 ± 0.15	0.0002 <sup>æ</sup>	0.032 <sup>D</sup>	0.0004 <sup>f</sup>
<b>Eventos infecciosos n (%)</b>						
Bacterianos		0	0			
Virales		0	0			
BK	NA	0	0	NS	NS	NS
CMV		0	0			
Fúngicos		0	0			
<b>Eventos Inmunológicos n (%)</b>						
RAMA	NA	0	0	NS	NS	NS
Rechazo celular		0	0			
Complemento C3 (mg/dl) <sup>b</sup>	95 ± 30.4	114.5 ± 33.45	117.5 ± 33.34	0.214 <sup>æ</sup>		
Inmunoglobulina G (mg/dl) <sup>b</sup>	819.6 ± 193.8	868.8 ± 284	933.3 ± 331.9	0.419 <sup>æ</sup>		
Células NK (cel /µl)*	34 (8 – 65)	82 (71 - 222)	278 (118 – 347)	<0.0001 <sup>ç</sup>	0.0007 <sup>§</sup>	0.012 <sup>§</sup>

IL2R: receptor de interleucina 2, ATG: antitromboglobulina, FK: tacrolimus, BK: virus BK, CMV: citomegalovirus, RAMA: rechazo activo mediado por anticuerpos

<sup>§</sup> Valores analizados para variables no paramétricas por U- Mann Whitney <sup>f</sup> Valores analizados para variables paramétricas por T no pareada,

<sup>D</sup> Valores analizados para variables paramétricas por T pareada

<sup>æ</sup> Valores analizados para variables paramétricas por ANOVA. <sup>ç</sup> Valores analizados para variables no paramétricas por Kruskal- Wallis.

\*Valores expresados en medianas con RIC (25 – 75%). <sup>b</sup> Valores expresados en medias y Desviación estándar

### BASALES BASI vs TIMO

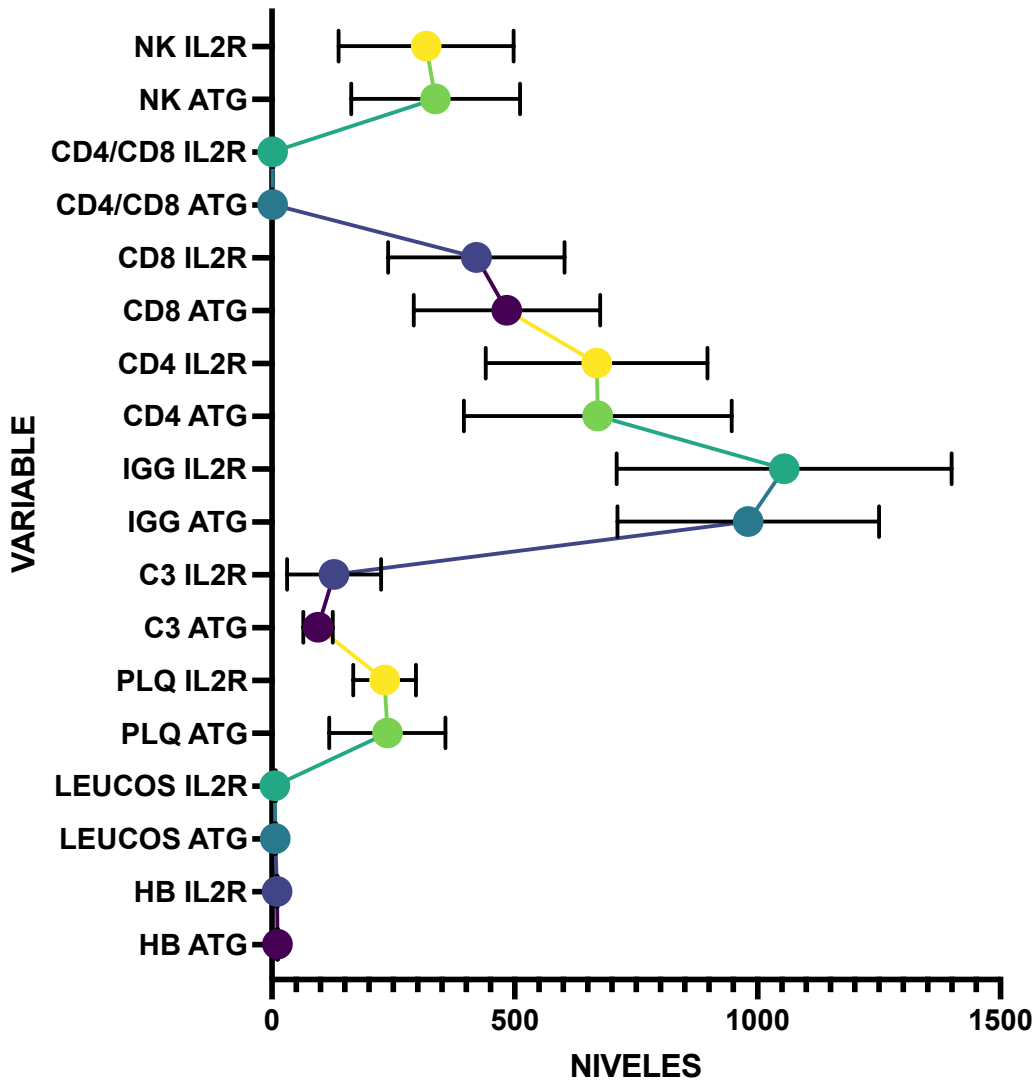
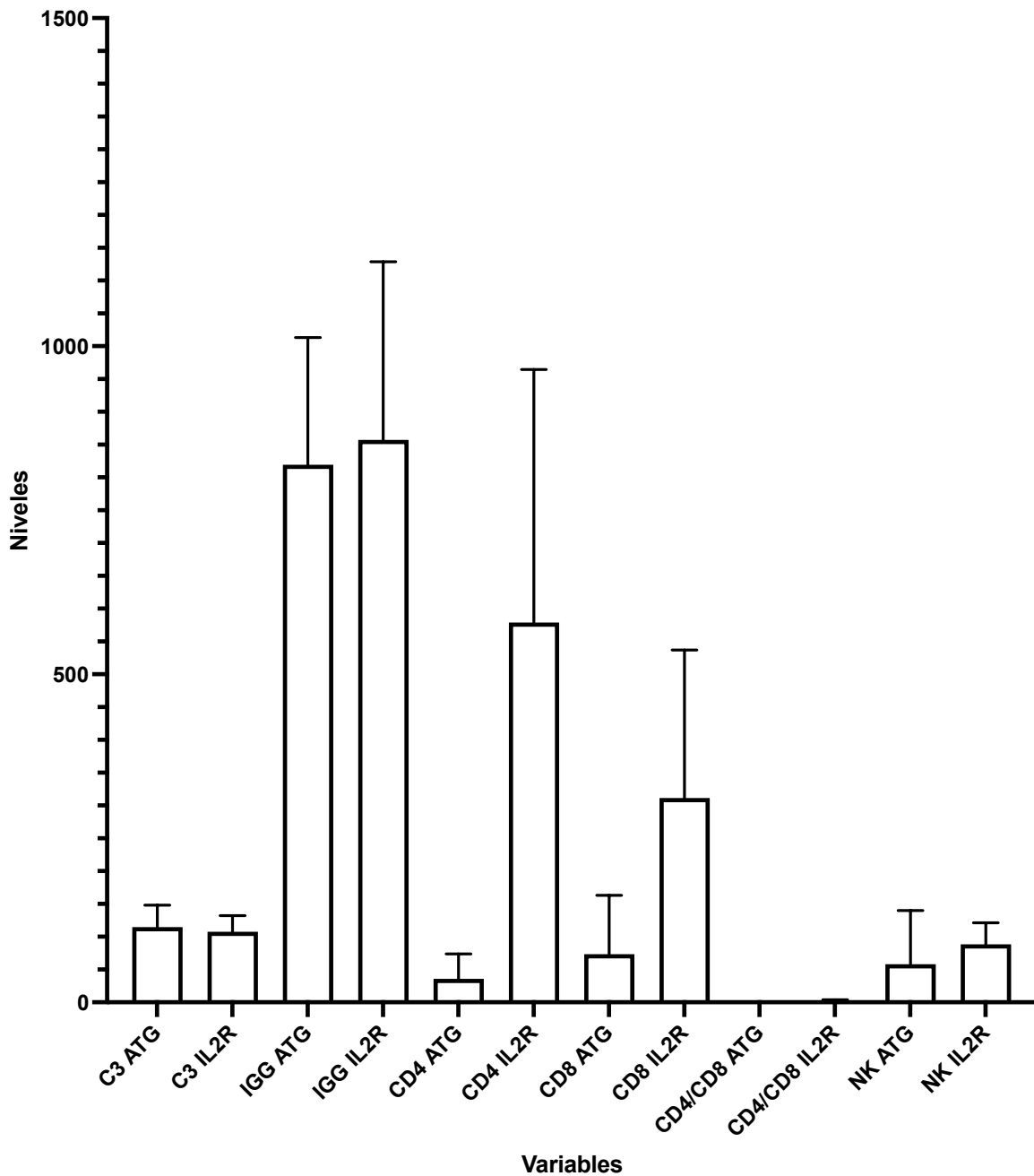


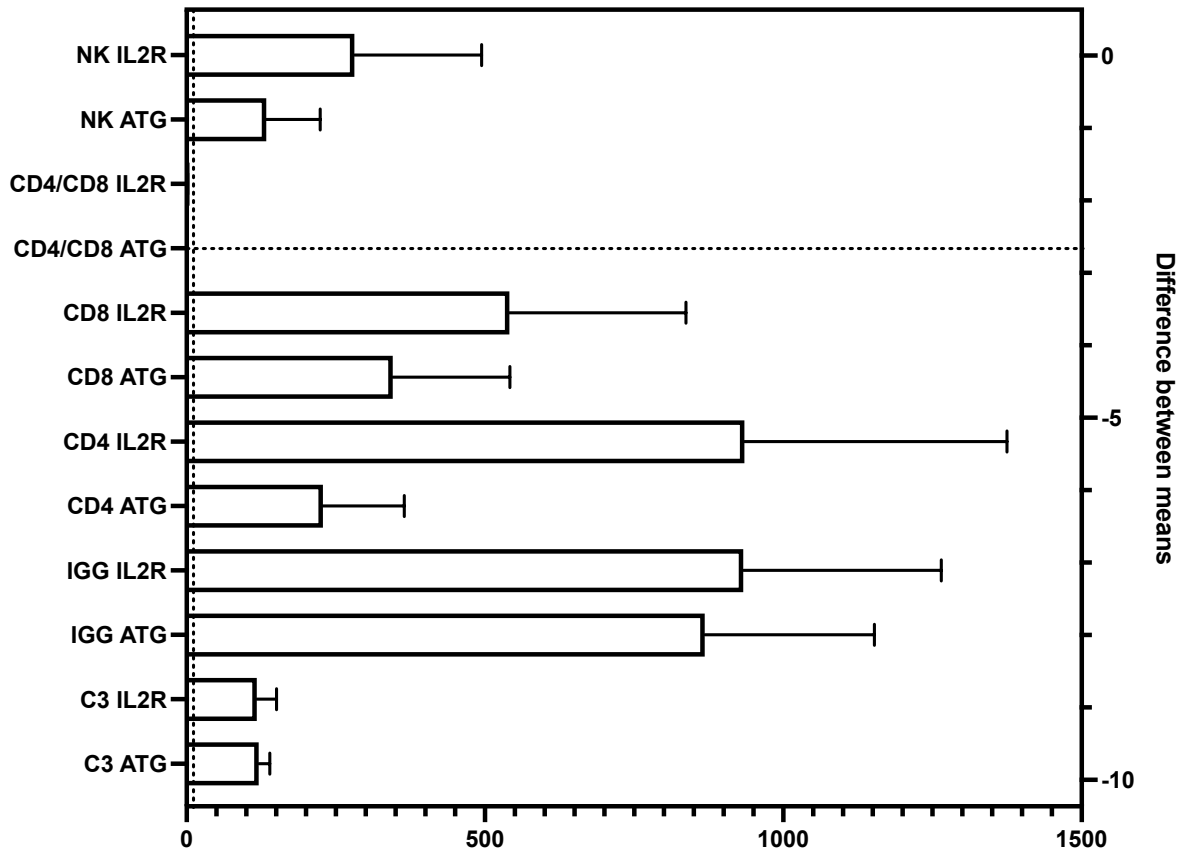
FIGURA 1. Determinaciones basales de subpoblaciones de linfocitos, complemento C3, hemoglobina, plaquetas y leucocitos, comparando ATG vs IL2R. ATG: antitimoglobulina, C3: complemento C3, Hb:hemoglobina, IgG: inmunoglobulina G, IL2R: inhibidor del receptor de interleucina 2, Leucos: leucocitos, NK: células NK, PLQ: plaquetas.

### ATG vs IL2R 7 días



**FIGURA 2.** Comparación de subpoblaciones de linfocitos, C3 e IgG a los 7 días postrasplante en el grupo de ATG vs IL2R. ATG: antitimoglobulina, C3: complemento C3, IgG: inmunoglobulina G, IL2R: inhibidor del receptor de interleucina 2, NK: células NK.

### ATG vs IL2R 3 meses



**FIGURA 3.** Comparación de subpoblaciones de linfocitos, C3 e IgG a los 3 meses postrasplante en el grupo de ATG vs IL2R. ATG: antitimoglobulina, C3: complemento C3, IgG: inmunoglobulina G, IL2R: inhibidor del receptor de interleucina 2, NK: células NK.



Comportamiento a los 7 días y 3 meses en el grupo ATG

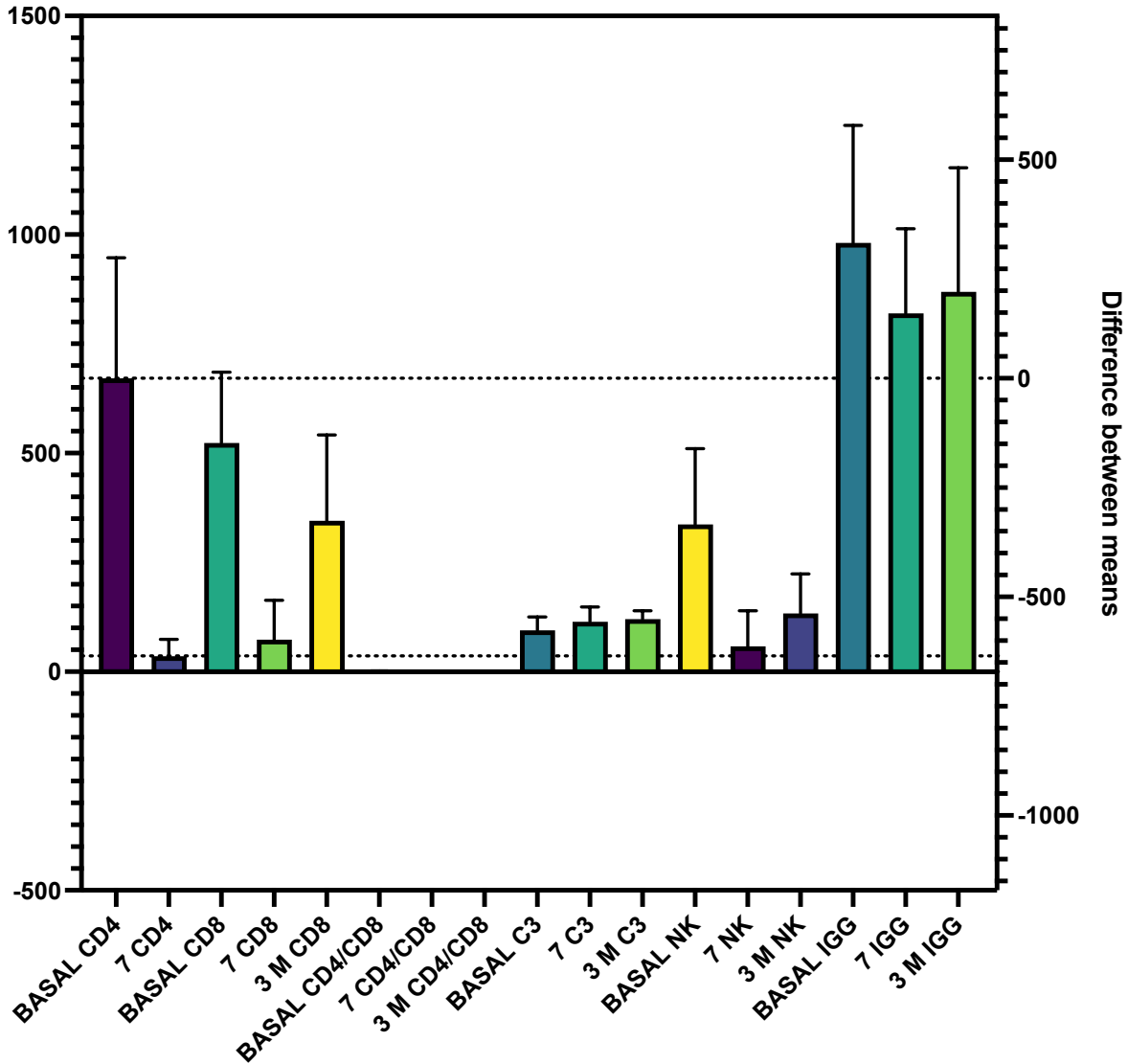
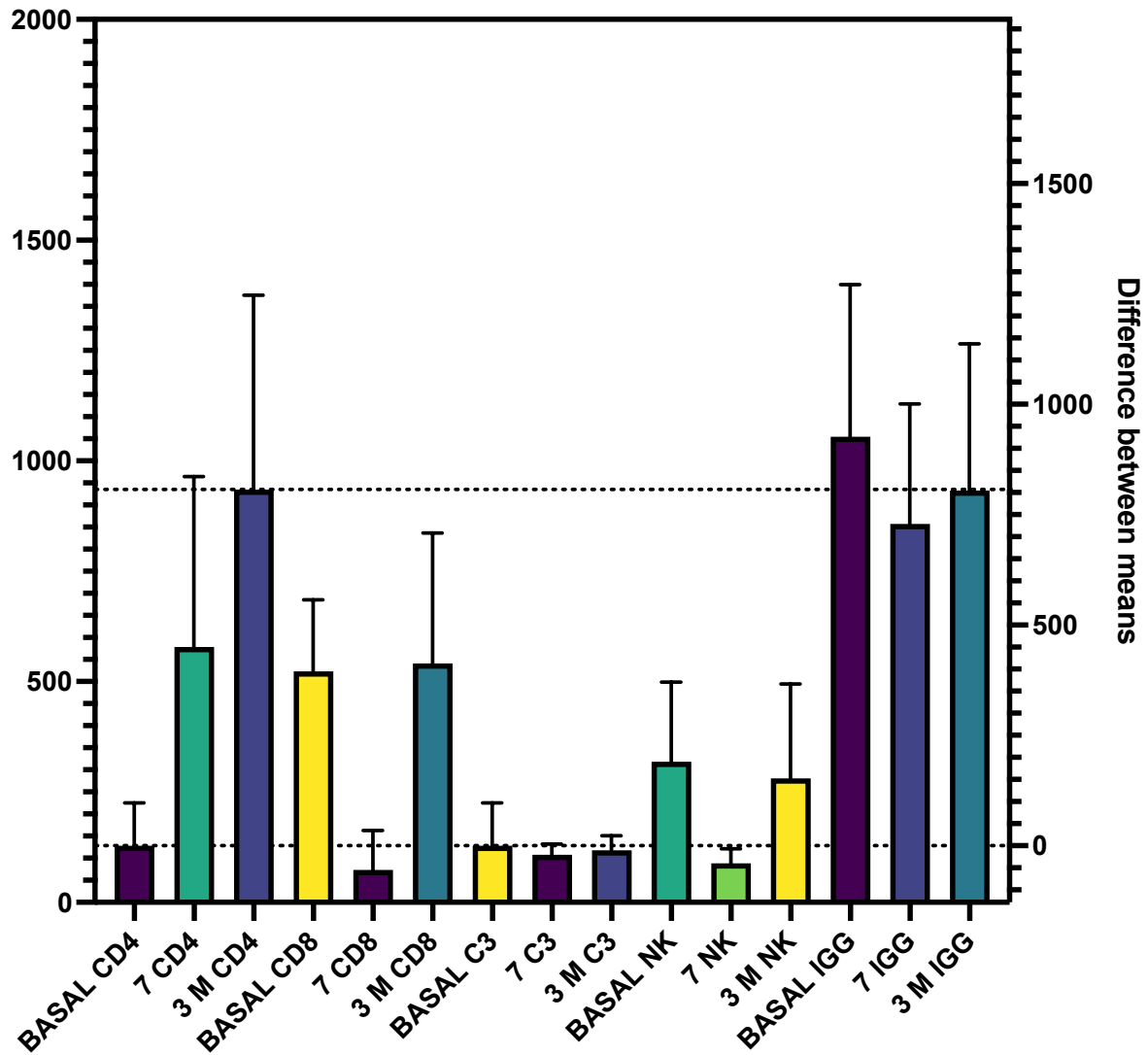


FIGURA 4. Comparación de subpoblaciones de linfocitos, C3 e IgG a los 7 días y 3 meses postrasplante en el grupo de ATG. ATG: antitimoglobulina, C3: complemento C3, IgG: inmunoglobulina G, IL2R: inhibidor del receptor de interleucina 2, NK: células NK.

### Comportamiento a los 7 días y 3 meses en el grupo IL2R



**FIGURA 5.** Comparación de supoblaciones de linfocitos, C3 e IgG a los 7 días y 3 meses postrasplante en el grupo de ATG. ATG: antitimoglobulina, C3: complemento C3, IgG: inmunoglobulina G, IL2R: inhibidor del receptor de interleucina 2, NK: células NK.

## DISCUSIÓN

La muestra obtenida en nuestro estudio fue mucho menor a la calculada para obtener un poder estadístico significativo, además de que solo se analizaron las intervenciones realizadas a los 7 días y 3 meses, ya que no todos los pacientes contaban con el resto de determinaciones durante su seguimiento. A pesar de esto pudimos observar que en el caso de aquellos que recibieron inducción con ATG se obtuvo un descenso más pronunciado tanto de CD4 como de CD8 a los 7 días posteriores al tratamiento, presentando una recuperación a niveles por arriba de 200 cel / $\mu$ l a los 3 meses de seguimiento en ambas subpoblaciones; mostrando un comportamiento diferente a lo observado por Calarota et al. <sup>(37)</sup> quienes describen un nadir de CD4 a los 2 meses postrasplante, el cual se sostuvo durante el seguimiento a 8 meses en aquellos pacientes con CD4 < 200 cel / $\mu$ l, con un incremento gradual de los linfocitos CD8. Por otro lado, no observamos diferencias significativas en la inmunidad celular medida por niveles de C3 e IgG a la semana ni a los 3 meses postrasplante. Sin embargo, es necesario realizar un seguimiento más largo para determinar si esta depleción de linfocitos CD4 se mantiene de manera prolongada, así como lo reportado por Laftavi et al. <sup>(16)</sup>

Por otro lado, similar a lo observado tanto por Lee et al. <sup>(15)</sup> como en el *Harmony trial*, no encontramos diferencia en la tasa de eventos infecciosos, aunque habría que continuar el seguimiento más allá de los tres meses postrasplante para valorar la incidencia de infección por CMV, una vez que se retira la profilaxis con Valganciclovir en aquellos pacientes en el grupo de ATG. Si bien un paciente en el grupo de IL2R presentó infección de vías urinarias temprano durante el seguimiento y otro presentó RAMA comprobado por biopsia protocolaria a los 3 meses, estos eventos no fueron significativos dado el tamaño de la muestra.

## CONCLUSIONES

Dado que el tamaño de la muestra no alcanzó el poder estadístico calculado y que el seguimiento con las determinaciones de subpoblaciones de linfocitos, complemento e IgG fue solo de 3 meses para la mayoría de los pacientes, no es posible obtener asociaciones significativas ni extrapolarlas a todos los pacientes con

trasplante renal. Por este motivo, se continuará reclutando pacientes sometidos a trasplante renal de riesgo inmunológico bajo y se priorizará el seguimiento con las intervenciones previamente mencionadas durante el primer año postrasplante.

Una vez obtenida una muestra mayor será interesante comparar también el comportamiento de la inmunidad celular a lo largo del seguimiento en aquellos pacientes que presentan cuentas de linfocitos CD4 por debajo de 200 cel / $\mu$ l, así como la incidencia de infección por CMV y eventos de rechazo.

Las limitaciones de este estudio son que como se mencionó previamente la muestra es demasiado pequeña para poder extrapolar los resultados a todos los pacientes postrasplantados de injerto renal, además de que el tiempo de seguimiento fue solo de tres meses y es necesario valorar el comportamiento de la inmunidad celular y humoral al menos durante los primeros 12 meses después del trasplante.

#### **REFERENCIAS:**

1. Sistema Informático del Registro Nacional de Trasplantes del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA). Reporte anual 2018 de donación y trasplantes en México obtenido de: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/427652/Presentacion\\_anual\\_2018.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/427652/Presentacion_anual_2018.pdf)
2. Montgomery, RA., Bonnie, EL., King, KE., et al. Desensitization in HLA-Incompatible Kidney Recipients and Survival. *N Engl J Med* 2011; 365:318-326
3. Thomusch, O., Wiesener, M., Opgenoorth, M., Pascher, A., Woitas, R. P., Witzke, O., Hugo, C. (2016). Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*.
4. Brennan, D. C., & Schnitzler, M. A. (2008). Long-Term Results of Rabbit Antithymocyte Globulin and Basiliximab Induction. *New England Journal of Medicine*.

5. Pérez-Jacoiste Asín, M. A., Fernández-Ruiz, M., López-Medrano, F., Aquilino, C., González, E., Ruiz-Merlo, T., Aguado, J. M. (2016). Monitoring of intracellular adenosine triphosphate in CD4 + T cells to predict the occurrence of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients. *Transplant International*. 2016;29:1094-105.
6. Shiina, T., Inoko, H. & Kulski, J. K. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004. *Tissue Antigens*. 64, 631–649 (2004).
7. Paul, L. C. (2000). Chronic allograft nephropathy - A model of impaired repair from injury? *Nephrology Dialysis Transplantation*. <https://doi.org/10.1093/ndt/15.2.149>
8. Souillou JP, Cantarovich D, Le Mauff B et al. Randomized controlled trial of a monoclonal antibody against the interleukin-2 receptor (33B3.1) as compared with rabbit antithymocyte globulin for prophylaxis against rejection of renal allografts. *N Engl J Med* 1990; 322: 1175 - 1182.
9. Feehally, J. (2018). *Comprehensive Clinical Nephrology*. In *Comprehensive Clinical Nephrology*. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-46539-5>
10. Vincenti F, Kirkman R, Light S, et al. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338: 161–165
11. Brennan, D. C., & Schnitzler, M. A. (2008). Long-Term Results of Rabbit Antithymocyte Globulin and Basiliximab Induction. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0805714>
12. Cecka JM, Cho YW, Terasaki PI. Analyses of the UNOS Scientific Renal Transplant Registry at three years — early events affecting transplant success. *Transplantation* 1992;53:59-64.
13. Gjertson DW. Determinants of long-term survival of adult kidney transplants: a 1999 UNOS update. In: Cecka M, Terasaki PI, eds. *Clinical transplants 1999*. Los Angeles: UCLA Immunogenetics Center, 2000:341-52.

14. Hariharan S. Long-term kidney transplant survival. *Am J Kidney Dis* 2001;38: Suppl 6:S44-S50.
15. Lee, H., Lee, S., Jeon, J. S., Kwon, S. H., Noh, H., Han, D. C., Song, D. (2018). Thymoglobulin Versus Basiliximab Induction Therapy in Low-Risk Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings*. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.02.088>
16. Laftavi, M. R., Alnimri, M., Weber-Shrikant, E., Kohli, R., Said, M., Patel, S., & Pankewycz, O. (2011). Low-dose rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab induction therapy in low-risk renal transplant recipients: 8-year follow-up. *Transplantation Proceedings*. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.01.035>
17. Brennan, D. C., & Schnitzler, M. A. (2008). Long-Term Results of Rabbit Antithymocyte Globulin and Basiliximab Induction. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0805714>
18. Fernandez RC, Agüera MM, Cabello PS, Cillero RS, et al. (2018). Sobreinmunosupresión: definición y probabilidades diagnósticas. *Prometeo II. Sociedad Española de Nefrología*. 2018;9(2):34-49.
19. Huskey J, Gralla J, Wiseman A. Single time point Immune function assay (ImmuKnow™) testing does not aid in the prediction of future opportunistic infections or acute rejection. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:423-9.
20. Berglund D, Bengtsson M, Biglarnia A, Berglund E, Yamamoto S, Von Zur-Mühlen B, et al. Screening of mortality in transplant patients using an assay for immune function. *Transpl Immunol*. 2011;24:246-50.
21. He J, Li Y, Zhang H, Wei X, Zheng H, Xu C, et al. Immune function assay (ImmuKnow) as a predictor of allograft rejection and infection in kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2013;27:E351-8.
22. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Allende LM, et al. Kinetics of peripheral blood lymphocyte subpopulations predicts the occurrence of opportunistic infection after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2014;27:674-85.doi:10.1111/tri.12321

23. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Juan RS, Allende LM, Paz-Artal E, Aguado JM. Low natural killer cell counts and onset of invasive fungal disease after solid organ transplantation. *J Infect Dis.* 2016;213:873-4. doi:10.1093/infdis/jiv552
24. Hricik DE, Augustine J, Nickerson P, et al. Interferon gamma ELISPOT testing as a risk-stratifying biomarker for kidney transplant injury: Results from the CTOT-01 multicenter study. *Am J Transplant.* 2015;15:3166-73 doi:10.1111/ajt.1340
25. Crespo E, Cravedi P, Martorell J, et al. Posttransplant peripheral blood donor-specific interferon- $\gamma$  enzyme-linked immune spot assay differentiates risk of subclinical rejection and de novo donor-specific alloantibodies in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2017;92:201-13. doi:10.1016/j.kint.2016.12.024
26. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Varela-Peña P, et al. Monitoring of immunoglobulin levels identifies kidney transplant recipients at high risk of infection. *Am J Transplant.* 2012;12:2763-73. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04192.
27. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Varela-Peña P, et al. Hypocomplementemia in kidney transplant recipients: Impact on the risk of infectious complications. *Am J Transplant.* 2013;13:685-94. doi:10.1111/ajt.12055
28. Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, Schmidt CM, Sandkovsky U. What is the impact of hypogammaglobulinemia on the rate of infections and survival in solid organ transplantation? A meta-analysis. *Am J Transplant.* 2013;13:2601-10. doi:10.1111/ajt.12401
29. Brunet M, Shipkova M, Van Gelder T, et al. Barcelona consensus on biomarker-based immunosuppressive drugs management in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit.* 2016; 38 Suppl 1:S1-20. doi:10.1097/FTD.0000000000000287
30. Hricik DE, Nickerson P, Formica RN, et al. Multicenter validation of urinary CXCL9 as a risk-stratifying biomarker for kidney transplant injury. *Am J Transplant.* 2013;13:2634-44. doi:10.1111/ajt.12426
31. Roedder S, Li L, Alonso MN, et al. A Three-Gene Assay for Monitoring Immune Quiescence in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2042-53.

32. Pérez-Jacoiste Asín, M. A., Fernández-Ruiz, M., López-Medrano, F., Aquilino, C., González, E., Ruiz-Merlo, T., Aguado, J. M. (2016). Monitoring of intracellular adenosine triphosphate in CD4 + T cells to predict the occurrence of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients. *Transplant International*. 2016;29:1094-105. <https://doi.org/10.1111/tri.12816>
33. M. Arias, L. López-Hoyos, Trasplante Real de vivo ABO incompatible, *Revista Nefrología* 2010; 30 (1):104
34. Ngamjarus C, Pattanittum P. n4Studies: application for sample size calculation in health science research. Version 2.1. App store; 2023.
35. Bernard, R. *Fundamentals of biostatistics* (5th ed.). Duxbury:Thomson learning; 2000:p.384-385.
36. Fleiss, J. L., Levin, B., Paik, M. C. *Statistical methods for rates and proportions* (3rd ed.). John Wiley&Sons;2003:p.76.
36. Ngamjarus C. *Sample size calculation for health science research*. 1st ed. Khon Kaen, Thailand: Khon Kaen University Printing House; 2021.
37. Calarota, S, Zelini P, Silvestri A, et a. Kinetics of T-Lymphocyte Subsets and Posttransplant Opportunistic Infections in Heart and Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*, Volume 93, Number 1, January 15, 2012. DOI: 10.1097/TP.0b013e318239e90c

## **ANEXOS**

### **1. LOGÍSTICA**

#### **Recursos humanos:**

Investigador principal: Dr. José Horacio Cano Cervantes

Actividad: Revisión bibliográfica, realización de protocolo de estudio, revisión de expedientes clínicos, selección de pacientes, recolección de datos y realización de base de datos, análisis estadístico, asesoría en la aleatorización y selección de pacientes, análisis estadístico.



Investigadores asociados:

Mtro. QFB Guillermo Garcia Castillo.

Actividad: Procesamiento y resguardo de muestras biológicas de los pacientes a estudiar.

Dra. Pamela Michelle Prado Lozano

Actividad: Revisión bibliográfica, realización de protocolo de estudio, revisión de expedientes clínicos, selección de pacientes, recolección de datos y realización de base de datos, análisis estadístico.

Dra. Mayra Matías Carmona

Actividad: Revisión bibliográfica, realización de protocolo de estudio, revisión de expedientes clínicos, selección de pacientes, recolección de datos y realización de base de datos, análisis estadístico.

### **Recursos materiales**

- Hojas blancas
- Bolígrafos
- Equipo de cómputo con sistema SIAH
- Programa SPSS

### **Recursos financieros**

- Ninguno

## **2. ASPECTOS ÉTICOS**

De acuerdo a la ley general de salud en materia de investigación para la salud en su título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio engloba dentro de la categoría I, investigación con riesgo mínimo para el sujeto de investigación.

Este proyecto de investigación se apega a la Ley de salud promulgada en 1895 y a las normas éticas elaboradas de Helsinki de 1972 y modificado en 1989. El estudio no presenta implicación de riesgos de salud, intimidad y derechos individuales de

los pacientes, además que se ajusta a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica.

Al manejar información, se cumplirá a cabalidad con los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad, además que la información se utilizará exclusivamente para fines académicos y de investigación, de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

### 3. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Agosto 19	Sep 19 Nov 21	Dic 2021	Ene- Jun 2022	Jul 22 May 23	May - Jun 2023	Jun - Ago 23
Revisión bibliográfica	X						
Elaboración de protocolo	x						
Recolección de información			X	X	X		
Procesamiento de datos						X	X
Elaboración del informe técnico							X
Divulgación de los resultados							X