



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**TRASPLANTE RENAL: EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INDUCCIÓN
INMUNOSUPRESORA**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Nefrología

Maya Herbas Zamorano

Tutor: Eddy Hernández

Caracas, junio 2014

Eddy Hernández

Tutor

Ezequiel Bellorin

Director del curso

Eddy Hernández

Coordinadora docente

DEDICATORIA

A: Gloria, Gabriel y Marcelo

. Quienes me enseñaron a ver la vida,

como una oportunidad...

INDICE DE CONTENIDO

	Pag
RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
METODOS	16
RESULTADOS	22
DISCUSION	26
REFERENCIAS	31
ANEXOS	35

Terapia Inmunosupresora en el trasplante renal.

Maya Herbas Zamorano, CI 84.547.484. Sexo: Femenino, E-mail: mayaherbaz@gmail.com. Telf. 0424-2337206. Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Curso de especialización en Nefrología

Tutor: Eddy Hernández, CI 9.207.440. Sexo: Femenino, E-mail eahv_05@hotmail.com Telf. 0416-8381005. Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Especialista en Nefrología

RESUMEN

En el trasplante renal el régimen inmunosupresor inicial, o de inducción, influye sobre la función renal en sus diferentes periodos, pues tiene impacto en el rechazo agudo y función retrasada del injerto, los cuales afectan la sobrevida del riñón trasplantado. Sin embargo, el uso de estos fármacos aumenta el riesgo de infecciones y neoplasias. **Objetivos:** Se comparó la eficacia y seguridad de las terapias de inducción en trasplantados renales. **Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo comparativo de 86 trasplantados renales en el HUC, periodos 2009 a 2011, con seguimiento hasta junio del 2012, los cuales recibieron ATGAM (37), timoglobulina (14) o basiliximab (35). **Resultados:** El rechazo agudo fue de 13.5% de ATGAM, 20% en basiliximab y 37.5% en timoglobulina. La función retrasada del injerto fue de 54.1% en ATGAM, 45.7% en basiliximab y 57.1% en timoglobulina. La sobrevida del injerto fue de 88.9% en ATGAM, 84.7% en basiliximab y 78.6% en timoglobulina. La sobrevida del receptor fue de 92.9% en timoglobulina, 88.7% en ATGAM y 85.7% en basiliximab. La linfopenia promedio de timoglobulina fue de 200 cel x mm³; atgam y basiliximab tuvieron cerca de 1000 x mm³. No se reportaron enfermedades linfoproliferativas **Conclusiones:** ATGAM es más efectivo previniendo el rechazo agudo; No hubo diferencia en la prevención de función retrasada del injerto; La linfopenia fue mayor en el grupo timoglobulina, a diferencia del grupo ATGAM quienes tuvieron más infecciones; No se observó diferencia estadísticamente significativa de sobrevida del receptor y del injerto según la inducción utilizada.

Palabras clave: Trasplante renal, Inducción, Rechazo agudo, Función renal, Sobrevida, Infecciones, Linfopenia

ABSTRACT

In kidney transplantation the initial immunosuppressive regimen, known as induction therapy, influences renal function in different periods as it has impact on acute rejection and delayed graft function, which affect graft survival. However, the use of these agents increases the risk of infections and malignancies. **Objectives:** It has been compared the effectiveness and safety of induction therapy in renal transplant patients. **Methods:** We performed a retrospective comparative study of 86 renal transplant patients who were transplanted at the HUC, period 2009 - 2011, and were followed until June 2012, which received induction with ATGAM (37), thymoglobulin (14) or basiliximab (35). **Results:** Acute rejection occurred in 13.5 % of the patients treated with ATGAM, 20 % with basiliximab, 37.5 % with thymoglobulin. Delayed graft

function was observed in 54.1% of patients treated with ATGAM, 45.7% in basiliximab and 57.1% in those receiving thymoglobulin.. Graft survival was 88.9 % in ATGAM, 84.7 % and 78.6 % in basiliximab and thymoglobulin, respectively. Receptor survival was 92.9 % in thymoglobulin, 88.7 % in ATGAM and 85.7 % in basiliximab. Lymphopenia's mean in thymoglobulin was 200 cells x mm³, and 800 cells x mm³ in ATGAM and Basiliximab. There was no report of lymphoproliferative disease in the patients. **In conclusion:** 1. ATGAM was the most effective therapy for prevention of acute rejection. 2. There was no difference between treatment options in preventing delayed graft function. 3. Lymphopenia was more frequently observed in patients treated with thymoglobulin, whereas infections tend to be more frequent in patients with ATGAM, 4. There was no difference in survival of the graft or the patient between groups.

Keywords: Kidney transplantation, Induction, acute rejection, renal function, survival, infections, lymphopenia

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la alteración irreversible de la estructura y/o función renal por un periodo mayor a tres meses.⁽¹⁾ La ERC tiene 5 estadios que se determinan a partir de la modificación de la tasa de filtración glomerular (TFG): estadio 1: TFG mayor o igual a 90 ml/min, estadio 2: 60-89 ml/min, estadio 3a: 45-59ml/min, estadio 3b: 30-44ml/min; estadio 4: 15-29 ml/min y estadio 5: TFG inferior a 15 ml/min⁽²⁾. En las fases iniciales, los pacientes suelen permanecer asintomáticos y el tratamiento consiste en controlar factores de riesgo. Cuando se alcanza el estadio 5 es necesario el empleo de terapia de reemplazo renal (TRR).^(3,4)

Las TRR disponibles incluyen la hemodiálisis y técnicas derivadas de ella, la diálisis peritoneal y el trasplante renal. Más de 1,5 millones de individuos en el mundo reciben diálisis o han tenido un trasplante renal⁽⁵⁾.

Actualmente la ERC, constituye un problema de salud pública, ya que afecta a un gran número de población y es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un “multiplicador de enfermedades” debido a que conlleva elevada morbimortalidad por su estrecha relación con eventos cardiovasculares, incrementa el riesgo de neoplasias⁽⁵⁾ y el costo de la TRR renal constituye una carga pesada para los presupuestos de atención de salud en muchos países, especialmente en muchos países de Latinoamérica.^(6,7,8)

En Venezuela las cifras proporcionadas por el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), no dejan de ser alarmantes, observándose que al año 2013 existen 15.163 pacientes en diálisis de los cuales 1.141 se encuentran en lista de espera para recibir un trasplante renal, y para julio del mismo año se habían cuantificado 6.299 trasplantados renales.⁽⁹⁾

En la actualidad, el trasplante renal es la forma de tratamiento más fisiológica, rentable, y ofrece la mejor calidad de vida a las personas con ERC en estadio 5. Por

ello se considera la opción que ofrece más beneficios de tratamiento de la insuficiencia renal.⁽¹⁰⁾

Los acontecimientos circundantes al acto quirúrgico de trasplante y la hospitalización inicial son determinantes importantes de la función renal a corto, mediano y largo plazo, donde el régimen inmunosupresor inicial, conocido como inducción, tiene un impacto significativo en estos eventos. Dos sucesos que afectan negativamente la sobrevida del injerto pueden ocurrir en el periodo temprano del trasplante renal, estos son el rechazo agudo del injerto (RA) y función retrasada del injerto (FRI)^(11,12). Estos son diferentes según el tipo de donante. Así, para el injerto procedente de donante cadáver, actualmente las tasas de RA al primer año se encuentran entre 8% y 26%, mientras que la FRI entre el 12% y 46%. Esto difiere del injerto procedente de donante vivo en el cual la tasa de RA al primer año está entre el 4% y 20%, y la FRI entre el 2% y 40%.⁽¹³⁻¹⁵⁾ El objetivo de la inducción en trasplante renal, es alcanzar un nivel de inmunosupresión óptimo en un momento en el cual el riesgo de rechazo agudo es máximo.⁽¹⁶⁾ Hasta 1992 el 91% de los trasplantes renales en el mundo no recibían terapia de inducción. El uso de estos fármacos ha aumentado gradualmente desde entonces, alcanzando en los Estados Unidos de América y países europeos cifras del 75%. De esta forma, la sobrevida del injerto al año ha aumentado de un 89 a 94% en receptores de donante vivo y de 77 a 88% en los casos de donante cadáver.^(17,18) No obstante, los fármacos inmunosupresores de inducción conllevan reacciones adversas que incluyen una mayor predisposición a episodios infecciosos bacterianos y virales a corto y mediano plazo,⁽¹⁹⁾ mayor riesgo de neoplasias en el largo plazo, encontrándose asociación entre el uso de estos fármacos y el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas a largo plazo.^(20,21)

Planteamiento y delimitación del problema

El uso de diferentes agentes inmunosupresores de inducción en el trasplante renal disminuye la incidencia de rechazo y función retrasada del injerto y en consecuencia, mejora la sobrevida a corto, mediano y largo plazo del injerto. Sin embargo, los fármacos inmunosupresores, por su naturaleza de disminuir o mediar en la respuesta

inmune condicionan mayor riesgo de infecciones a corto plazo, y enfermedades malignas a largo plazo.

En relación a lo antes mencionado se plantea comparar la eficacia (prevención del rechazo, función del injerto, sobrevida del injerto) y seguridad (episodios infecciosos postrasplante, hematotoxicidad, sobrevida del paciente) de las diferentes terapias inmunosupresoras de inducción disponibles en el país, a fin de orientar al médico tratante sobre la toma de decisiones terapéuticas. En este sentido, nos hemos planteado la siguiente interrogante ¿cuál será la eficacia y seguridad de las diferentes terapias inmunosupresoras de inducción utilizadas en los pacientes trasplantados renales en el Servicio de Nefrología y Trasplante Renal del Hospital Universitario de Caracas desde enero 2009 a junio de 2012?

Justificación e importancia

El trasplante renal es la terapia de reemplazo renal que ofrece mejor calidad de vida a los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5. Con este propósito es necesario el uso de fármacos inmunosupresores para evitar el rechazo del injerto. Se han utilizado agentes monoclonales y policlonales con resultados diversos respecto a reducción en la incidencia de rechazo agudo y efectos adversos. En Venezuela no existen estudios locales que permitan comparar la eficacia y seguridad de las diferentes terapias de inducción disponibles en el país, aplicadas en adultos receptores de injertos renales, procedentes tanto de donante vivo como donante cadáver.

Antecedentes

El rechazo agudo y la función retrasada del injerto influyen sobre la sobrevida del injerto. Debido a esto el objetivo principal de la inducción en trasplante renal es alcanzar un nivel de inmunosupresión potente en el pos-trasplante inmediato y mediato, momentos en los cuales el riesgo de rechazo agudo es máximo. ^(22,23)

Hay información sobre la eficacia y seguridad de las diferentes terapias inmunosupresoras de inducción, aplicadas según el riesgo inmunológico, definido

como el riesgo estimado de los pacientes a desarrollar una determinada respuesta inmunológica que condiciona rechazo agudo y de pérdida del injerto. ⁽²⁴⁾

Eficacia y seguridad de la Inducción comparada con la no inducción

Una serie de estudios han evaluado la eficacia y seguridad de la terapia inmunosupresora de inducción en pacientes trasplantados renales. Mourad et al. en un estudio multicéntrico abierto, prospectivo, de 12 meses de duración compararon los resultados de la terapia de inducción. Se incluyeron 309 pacientes de los cuales 151 pacientes recibieron agentes policlonales (ATG) y los 158 restantes no recibieron inducción. La diferencia entre la incidencia de rechazos agudos al año fue significativamente menor en pacientes tratados con agentes policlonales (15.2%) comparados con el grupo que no recibió inducción (30.4%). Sin embargo, la incidencia de infecciones por citomegalovirus fue mayor en los pacientes del grupo que recibieron inducción. Por otra parte, no se encontraron diferencias de sobrevida del paciente ni del injerto entre los dos grupos al año de seguimiento. ⁽²⁵⁾

Otros estudios comparan la eficacia y seguridad de basiliximab. Así, Nashan et al. en una población de 376 adultos receptores de un injerto renal procedente de donante cadáver compararon el efecto de basiliximab en 190 pacientes con 186 pacientes que no recibieron inducción. Los pacientes tratados con basiliximab tuvieron una menor incidencia de rechazo agudo 29.8% comparado con el 44 % de pacientes que no recibieron inducción. La sobrevida del injerto a los 12 meses fue similar en ambos grupos. ⁽²⁶⁾ Los resultados de estudios a largo plazo sobre eficacia y seguridad de la inducción inmunosupresora muestran similares resultados. Así, Cantarovich et al. en un estudio unicéntrico de seguimiento por 20 años a trasplantados renales de donante cadáver, analizaron el impacto de la inducción con un agente policlonal (globulina antilinfocítica) en 60 pacientes comparados con 63 pacientes que no recibieron inducción, La incidencia de rechazo agudo fue de 28% en el grupo tratado con agentes policlonales contra el 75% en los pacientes que recibieron placebo. La sobrevida del paciente y del injerto al año, a los diez años y 20 años fue similar en ambos grupos, mientras que la incidencia de infección por citomegalovirus fue

mayor (18%) en los pacientes que recibieron agentes policlonales comparada con el 10% en los pacientes que recibieron placebo ⁽²⁷⁾

Eficacia y seguridad de la Inducción con agentes policlonales diferentes

La literatura describe resultados variables en relación con a la inmunosupresión de inducción y el riesgo inmunológico de los pacientes. Brennan et al. Realizaron un estudio doble ciego, aleatorizado, comparativo de eficacia y seguridad de 48 pacientes que recibieron timoglobulina y 24 que recibieron ATGAM. Los resultados reportados incluyen el seguimiento al año, ⁽²⁸⁾, 5 años ⁽²⁹⁾ y 10 años. ⁽³⁰⁾ La incidencia de rechazo agudo al año alcanzo un 4% en el grupo tratado con timoglobulina y 25% en el grupo tratado con ATGAM. La sobrevida libre de eventos (libre de muerte, perdida del injerto y rechazo) al año, 5 y 10 años fue superior en el grupo timoglobulina comparada con ATGAM en pacientes de riesgo inmunológico variable.

Eficacia y seguridad de agentes policlonales comparada con agentes monoclonales en pacientes con riesgo inmunológico variable.

Brennan et al. En un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, multicéntrico compararon la eficacia y seguridad de la inducción de timoglobulina con basiliximab, en 278 pacientes adultos receptores de trasplante renal con alto riesgo inmunológico. Ciento cuarenta y un pacientes recibieron timoglobulina, mientras que 137 pacientes recibieron basiliximab. La incidencia de rechazo agudo al año no mostró diferencia entre los grupos. Sin embargo, a los 5 años mostraron una incidencia de rechazo agudo 15% en timoglobulina y 27% en basiliximab. No existieron diferencias respecto a función retardada del injerto, sobrevida del injerto y sobrevida del paciente en ambos grupos. Los episodios infecciosos fueron mayores en los pacientes tratados con timoglobulina comparados con los pacientes de basiliximab. ^(31,32)

Cuando se comparan diferentes terapias inmunosupresoras de inducción en grupos de pacientes con bajo riesgo inmunológico los resultados son similares en eficacia con diferencias respecto a seguridad. Así, en un estudio aleatorizado comparativo sobre eficacia y seguridad de la inducción con basiliximab comparado con ATGAM,

realizado en 138 pacientes de bajo riesgo inmunológico se observó que la incidencia de rechazo agudo al año fue similar en ambos grupos.⁽³³⁾

Eventos adversos de las terapias inmunosupresoras de inducción

Los eventos adversos son más esperados cuando se utilizan fármacos inmunosupresores de inducción, ya que estos median la respuesta inmunológica de forma agresiva. A corto plazo, los pacientes presentan mayor riesgo de infecciones bacterianas, virales por citomegalovirus (CMV) Epstein Barr (VEB) y virus BK (BKV) con variabilidad entre 3% y 57% según las series revisadas⁽³⁴⁾. Estas infecciones son más frecuentes en pacientes que reciben terapia inmunosupresora con timoglobulina o ATGAM, tal como se muestra en un estudio retrospectivo de 720 pacientes trasplantados renales donde se observa que un 5.6% de pacientes desarrolló enfermedad por citomegalovirus, identificando como factor de riesgo el uso de agentes policlonales⁽³⁵⁾, dicha predisposición se reporta en otras series (25,27,31,32,33)

La seguridad a largo plazo ha sido otro aspecto evaluado por diferentes autores. Vesgo et al. En un estudio realizado en 2535 pacientes trasplantados renales, seguidos por 33 años, observaron una incidencia de 7.6% de diferentes neoplasias, diagnosticadas en un promedio de $58,5 \pm 44,6$ meses postrasplante. En estos pacientes, el riesgo relativo calculado para neoplasias fue mayor que en la población general, así para neoplasias tiroideas fue de 8.95, renales 6.77, hepáticas 3.25, piel 2.58 y cáncer gástrico 1.61 veces.⁽³⁶⁾

Se conoce el riesgo de enfermedades linfoproliferativas post-trasplante (ELPT) asociadas a la inmunosupresión. En un estudio retrospectivo, multicéntrico de 122 pacientes trasplantados renales se evaluó la asociación de diferentes terapias inmunosupresoras de inducción y el desarrollo de linfoma no Hodgking. La razón de incidencia estandarizada en este tipo de linfomas en pacientes trasplantados sometidos a inducción, comparado con una población no trasplantada fue de 29,% con ATGAM® ($p = <0,001$), timoglobulina 21,6 %, ($p = <0,001$), basiliximab 7,8%

($p < 0,001$). Ellos concluyeron que aquellos agentes inmunosupresores depletadores se asocian a mayor riesgo de linfoma no Hodgking.⁽³⁷⁾

Marco teórico

ERC

La enfermedad renal crónica (ERC) es la alteración irreversible de la estructura y/o función renal por un periodo mayor a tres meses, independiente de las causas que la produzcan.⁽¹⁾ Esta enfermedad se refleja en el nivel de filtración glomerular (FG), el cual constituye el volumen plasmático filtrado desde los capilares glomerulares al espacio de Bowman en un determinado tiempo (Cuadro 1). Se han identificado diferentes factores de riesgo, de los cuales algunos son modificables, y se clasifican según su relación con la aparición o progresión de la ERC (Cuadro 2). Actualmente la ERC en sus 5 estadios afecta un gran número de personas en el mundo y a medida que progresa, aumenta el riesgo de, enfermedad cardiovascular (ECV), neoplasias y muerte prematura.⁽²⁾

La alteración de la función renal se puede evidenciar mediante el cálculo o estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFG) a partir del desarrollo de fórmulas, tales como son la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) o la de Cockcroft-Gault, entre otras.^(3,4)

En las fases iniciales de la ERC, los pacientes suelen permanecer asintomáticos. El estadio 5 de ERC antes denominado insuficiencia renal se alcanza con TFG inferior a 15 ml/min, momento en el que el uso de TRR es considerado, según el estado clínico y bioquímico en el que el paciente se encuentre.

Entre las posibilidades terapéuticas se incluyen la hemodiálisis, diálisis peritoneal y el trasplante renal. El costo de estas terapias se traduce en un gasto significativo en los presupuestos de atención de salud en muchos países. A su vez, existen desigualdades en cuanto al acceso a estas terapias. Por ejemplo, en América Latina hay cobertura total de estos procedimientos en Venezuela, Argentina, Chile y otros

países, a diferencia de Colombia Perú, Paraguay y Bolivia, donde la cobertura es parcial.⁽⁶⁾

La incidencia y prevalencia de ERC en América Latina ha aumentado, probablemente como consecuencia del aumento de la esperanza de vida, el envejecimiento de la población, el crecimiento epidémico de la diabetes mellitus tipo 2 y el aumento de los índices de sobrepeso y obesidad de la población en general.

Terapia de reemplazo renal

Para el año 2006 en América Latina la población total de pacientes en TRR fue de 257.814, con una prevalencia de 473 pacientes por millón de habitantes (ppm) y un aumento estimado a 630 ppm para el año 2010. Reportándose la mayor prevalencia en puerto Rico con 1148 pmp.

La incidencia de casos nuevos en diálisis para el año 2006 fue de 81.883, lo cual representa un incremento de 27.8 pmp desde el año 1992 a 188 pmp el 2006. La mayor incidencia se observó en México con 345.9 pmp y la más baja en Paraguay de 12.6 pmp. Los factores atribuibles a este aumento de la incidencia son la mayor accesibilidad a TRR, envejecimiento de la población y diabetes.⁽⁶⁾

En Venezuela las cifras para el 2013 no dejan de ser llamativas. Así, se encuentran 15.163 pacientes en diálisis, 1.141 pacientes activos en lista de espera para un injerto renal procedente de donante cadáver. Desde 1967 hasta julio del 2013 se han cuantificado 6.299 trasplantes renales.⁽⁹⁾ Lo cual indica que un número relativamente bajo de pacientes tiene acceso a trasplante renal.

A pesar de haber diferentes modalidades de TRR, el trasplante renal se encuentra aceptado de forma generalizada, como la opción de mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes con ERC estadio 5 y representa la modalidad con mejor costo efectividad⁽¹⁰⁾.

Sistema inmune

Las principales dificultades del trasplante renal y de otros órganos derivan de la capacidad que tiene el sistema inmune para diferenciar lo propio de lo extraño y actuar contra el órgano que recibe. Así, injertos entre individuos de la misma especie, genéticamente diferentes (aloinjertos) son rechazados, pero no lo son cuando proceden del mismo individuo (autoinjertos) o de individuos de la misma especie genéticamente iguales (isoinjertos).

En el trasplante renal se han considerado como factores determinantes de la función renal a corto, mediano y largo plazo el régimen inmunosupresor inicial, o inducción, y la isquemia fría ya que tienen un impacto significativo en el periodo temprano del trasplante renal, el rechazo agudo y la función retrasada del injerto (FRI) ^(11,12).

Función retrasada del injerto FRI

Yarlaggada et al, en una revisión de 65 estudios publicados entre 1984 y 2007 encontraron que el 75% de estos definió función retrasada del injerto como el uso de diálisis dentro de los 7 primeros días de postrasplante. Actualmente es considerada una injuria renal aguda que se atribuye únicamente al proceso de trasplante.

Los factores que influyen para el desarrollo de FRI dependientes del donante son la edad, peso y sexo, causa de muerte del donante cadáver; mientras que los factores dependientes del receptor son el tiempo en diálisis, edad, sexo, raza, índice de masa corporal, diabetes, sensibilización previa y los factores dependientes del proceso de trasplante que incluyen los tiempos de isquemia-reperfusión y soluciones de perfusión. ⁽⁴⁰⁾

A pesar del progreso en el tratamiento del rechazo agudo, la incidencia de función retrasada del injerto ha aumentado. Esto se evidencia en los registros norteamericanos de trasplante, donde la incidencia de función retrasada del injerto entre 1985 y 1992 fue de 14.7%, entre 1998 y 2004 de 23% y para el 2008 de 21.3%, atribuido al uso de injertos procedentes de donantes con criterio expandido, en parada cardiaca y tiempos de isquemia prolongados por diferentes causas. ⁽⁴¹⁾ La

función retrasada del injerto se asocia a mayor incidencia de rechazo agudo como se observó en una revisión de 11 estudios realizados entre 1988 y 2007 que concluyó que los pacientes que cursaron con FRI presentaron una incidencia acumulada de rechazo agudo de 49% comparado con el 35% en pacientes sin FRI con RR de 1.38.

En un metanálisis, de 33 estudios, que incluyó 151.594 pacientes se observó que la FRI es uno de los mayores obstáculos para la sobrevida del injerto, ya que los pacientes que cursaron con FRI presentaron una incidencia acumulada de pérdida del injerto que alcanzó 40% comparado con el 31% de los pacientes que cursaron sin FRI, estableciendo que las probabilidades de pérdida del injerto a los tres años son de 1.4 veces más en los pacientes con función retrasada del injerto. ⁽⁴²⁾

Algunos estudios demuestran que además de condicionar la sobrevida del injerto, la FRI condiciona la vida del paciente. En un estudio de 50.246 pacientes trasplantados entre 1998 y 2004 y un tiempo de seguimiento de 36.1 meses, se demostró que el 23% cursó con FRI. Los pacientes que cursaron con FRI, mostraron 1.34 veces más probabilidades de muerte con injerto funcionante que aquellos que no desarrollaron FRI. ⁽⁴³⁾

Rechazo agudo

El rechazo agudo del injerto es el resultado de una respuesta inmune compleja del receptor a un tejido u órgano ajeno. Si esta no es controlada puede llegar incluso a la destrucción del injerto. Existen diversas clasificaciones de rechazo al injerto. Esta puede ser celular o humoral según el agente inmune efector de la respuesta, Dependiendo del tiempo de presentación pueden ser hiperagudos, agudos, agudos tardíos y crónicos. También son clasificados según la presentación clínica, en rechazos agudos clínicos y cursar con manifestaciones, tales como disminución progresiva de la diuresis, hipertensión arterial, dolor en el injerto, aumento de azoados, o pueden ser subclínicos y solo ser demostrados por estudio histopatológico.

Dentro de los factores de riesgo involucrados en el rechazo se encuentran la causa de muerte, el sexo y la edad del donante, los tiempos de isquemia, la sensibilización del receptor, dada por transfusiones sanguíneas, embarazos o trasplantes previos. (44)

La incidencia de rechazo agudo varía según las características del trasplante y fármaco de inducción. Actualmente las tasas reportadas de RA al primer año se encuentran entre el 8% y 26% para el injerto procedente de donante cadáver y la FRI entre el 12% y 46%; a diferencia del injerto procedente de donante vivo, en el cual la tasa de RA al primer año está entre el 4% y 20%, y la FRI entre el 2% y 40%.⁽¹³⁻¹⁵⁾

Las consecuencias de ambas, más allá de los conocidos efectos en el paciente, son el costo económico elevado, resultado de la hospitalización prolongada del paciente y la necesidad de uso de diálisis.^(14,15)

Inmunosupresión

Fármacos inmunosupresores de inducción

El objetivo de la inducción en trasplante renal es alcanzar un nivel de inmunosupresión potente en el momento del trasplante cuando el riesgo de rechazo agudo es máximo. El uso de fármacos inmunosupresores de inducción varía según el país, centro de trasplante y principalmente el paciente. Según la base de datos de los Estados Unidos de América los fármacos empleados son los depletors de linfocitos (54%) y agentes monoclonales o no depletors (24%)⁽⁴⁴⁾. De esta forma la sobrevivencia del injerto al año ha aumentado de un 89 a 94% en receptores de donante vivo y de 77 a 88% en los casos de donante cadáver.^(17,18)

Dentro de los inmunosupresores de inducción no depletors utilizados se encuentra el basiliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que bloquea el receptor alfa de interleuquina-2 (IL-2), alterando la respuesta del linfocito T_a un antígeno. Los efectos adversos incluyen reacciones de hipersensibilidad que van desde estornudos hasta shock anafiláctico y discreto incremento en la incidencia de

infecciones oportunistas. Se requieren dos dosis y no necesita monitorización de niveles. ⁽³⁹⁾

Los anticuerpos policlonales, son agentes depletors, derivados del suero de caballo o conejo (ATGAM o rATG) inmunizados con timocitos o linfoblastos. De estos se obtienen fracciones de inmunoglobulina G purificada cuya acción consiste en bloquear las proteínas de membrana de los linfocitos T (CD2, CD3, CD45) causando alteración de la función de lisis y depleción prolongada de los mismos. Dentro de los efectos adversos se describe el síndrome de liberación de citoquinas (fiebre, escalofríos, hipotensión), trombocitopenia, leucopenia y enfermedad del suero. Se ha informado de mayor incidencia de infecciones virales, reactivación de procesos infecciosos, sepsis y neoplasias, incluyendo trastornos linfoproliferativos post trasplante y otros linfomas al igual que tumores de órganos sólidos. Los eventos adversos más comúnmente reportados incluyen cefalea, dolor abdominal, diarrea, hipertensión, náuseas, edema periférico, disnea, astenia, hipercalemia y taquicardia ⁽³⁹⁾

Objetivo general:

Comparar la eficacia y la seguridad de las terapias de inducción inmunosupresora en pacientes trasplantados renales en el Hospital Universitario de Caracas desde enero del 2009 a junio del 2012

Objetivos específicos:

1. Enumerar episodios de rechazos agudos del injerto evidenciados por clínica y/o biopsia renal, durante el postrasplante inmediato y mediato.
2. Detallar la función del injerto en el postrasplante inmediato mediato y tardío hasta el 30 de junio del 2012.
3. Calcular la sobrevida del injerto desde el momento del trasplante hasta el 30 de junio del 2012 en relación con la terapia de inducción recibida.
4. Calcular la sobrevida del paciente trasplantado renal, desde el momento del trasplante hasta el 30 de junio del 2012 y su correlación con el tipo de terapia de inducción.

5. Registrar los eventos adversos hematológicos durante el tiempo de administración de la terapia inductora.
6. Enumerar los episodios de infecciones en el primer mes postrasplante renal.
7. Registrar las neoplasias encontradas desde el momento del trasplante al 30 de junio del 2012.

Aspectos Éticos

Previa aprobación del Comité Académico del Servicio de Nefrología y del Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas, de la Comisión de Estudios de Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, y como parte de los criterios éticos establecidos por la institución para todo tipo de investigación clínica se obtuvieron los datos de historias medicas, excluyendo el registro de datos de identidad, garantizando el derecho a la confidencialidad.

METODOS

Tipo de estudio:

Estudio, descriptivo retrospectivo y transversal.

Población y muestra:

La población estudiada incluyó 103 pacientes que recibieron trasplante renal entre enero del 2009 y diciembre del 2011 en el Servicio de Nefrología y Trasplante Renal del Hospital Universitario de Caracas y fueron seguidos por consulta externa hasta junio del 2012. Ochenta y seis pacientes cumplieron los criterios de inclusión.

La muestra fue de tipo intencional y no probabilística

Criterios de inclusión

- Edad mayor de 18 años al momento del trasplante.
- Pacientes que recibieron primer trasplante o retrasplante.
- Pacientes que recibieron injerto de donante vivo, relacionado o no relacionado, y de donante cadáver.
- Pacientes con riesgo inmunológico variable, que recibieron como terapia de inducción, un agente monoclonal (basiliximab) o un agente policlonal (timoglobulina o ATGAM), con terapia de mantenimiento basada en esquema triple que incluía un inhibidor de la calcineurina, un antiproliferativo y esteroides. Con seguimiento mínimo de 6 meses y máximo de 42 meses.

Criterios de Exclusión

- Se excluyó a los pacientes que presentaron muerte o pérdida del injerto hasta 48 horas después del trasplante, por complicaciones quirúrgicas.

Procedimientos

Previa aprobación por parte del Comité Académico del Servicio de Nefrología, el Comité de Bioética de HUC, así como de la Comisión de Estudios de Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, se procedió a la

revisión de 103 historias clínicas de pacientes que recibieron un trasplante renal, desde el 1ro enero del 2009 al 31 de diciembre del 2011, con seguimiento por consulta externa hasta el 30 de junio del 2012. De estos, 86 cumplieron los criterios de inclusión, excluyéndose 17 historias.

Mediante un instrumento de recolección de datos, se obtuvieron los datos epidemiológicos, edad, sexo, grupo sanguíneo, causa de enfermedad renal crónica (glomerulopatías primarias, uropatías, reflujo vesicoureteral, litiasis, enfermedad renal poliquística, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus), modalidad de terapia de reemplazo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal o ambas) y tiempo de la misma en años.

El porcentaje de PRA (reacción de los anticuerpos al panel) fue clasificado en menor a 20%, de 21 a 50% y mayor a 50%, se tomó en cuenta tipo de donante, trasplantes previos, y el estatus citomegalovirus del receptor y del donante.

El tiempo de isquemia total se clasificó en: menor a 16 horas, de 17 a 24 horas y mayor a 24 horas; se determinó la presencia de rechazo agudo diagnosticado por clínica o histología.

Se incluyó la función del injerto, en el postrasplante mediato y al final del tiempo establecido en el estudio. Se estimó la tasa de filtración glomerular por la fórmula MDRD. Se calculó la sobrevida del injerto desde el momento del trasplante hasta la finalización del seguimiento o el retorno a diálisis y la sobrevida del paciente desde el momento del trasplante hasta la finalización del estudio o hasta su deceso.

Para el análisis de los eventos adversos hematológicos relacionados a drogas de inducción se tomó en cuenta la linfopenia y la trombocitopenia durante los primeros 14 días postrasplante, el número de infecciones postrasplante y la aparición de neoplasias durante el tiempo que duró el estudio.

Las historias clínicas fueron asignadas en tres diferentes grupos, según la inducción aplicada, 35 pacientes recibieron basiliximab, 37 pacientes recibieron ATGAM y 14 recibieron timoglobulina.

El fármaco inmunosupresor de inducción fue indicado según el riesgo inmunológico del paciente al momento del trasplante, basado en factores tales como edad, sexo femenino, raza, embarazos previos, transfusiones previas, tiempo en diálisis, enfermedad renal de etiología autoinmune, trasplantes previos, PRA mayor al 40%, tiempo de isquemia mayor a 12 horas y donante cadáver. Una vez identificados estos factores se indicaron los agentes policlonales (timoglobulina o ATGAM)

Los pacientes de bajo riesgo inmunológico, a quienes les fue asignado basiliximab fueron aquellos que recibieron un injerto procedente de donante vivo, con PRA menor a 40% y tiempo de isquemia fría menor a 12 horas.

Inmunosupresión de inducción

Timoglobulina: Los pacientes recibieron timoglobulina de forma endovenosa a razón de 1 mg/Kg/día por un período de 7 a 14 días a través de una vía central. La inducción se inició al momento del trasplante.

ATGAM: Los pacientes en este grupo recibieron ATGAM de forma endovenosa a razón de 10 mg/Kg/día por un periodo de 7 a 21 días a través de una vía central, iniciándose este fármaco en el momento del trasplante.

Basiliximab: Los pacientes en este grupo recibieron el basiliximab a la dosis de 20 mg por vía endovenosa, en dos dosis programadas, el día 0 y el cuarto día postrasplante.

Premedicación

Todos los pacientes recibieron premedicación con 10 mg de maleato de clorferinamina, 10 mg de sulfato de metoclopramida y 1.0 gramo de metamizol sódico aplicados de forma endovenosa una hora previa a la inmunosupresión de inducción.

Dosis subsecuentes

Las dosis subsecuentes de ATGAM y timoglobulina fueron aplicadas de forma diaria a la misma hora, y se realizó el reforzamiento con el 50% de la dosis diaria en caso

de terapia de reemplazo renal. El tiempo de administración de ambos fármacos se realizó en función a la respuesta hematológica y la función renal.

Ajustes de dosis

La reducción de la dosis en los grupos de ATGAM y timoglobulina se realizó si el conteo total de linfocitos descendía a menos de 100 cel por mm^3 y/o el conteo total de plaquetas a $80.000 \times \text{mm}^3$. Se omitió la dosis si los linfocitos se encontraban a menos de 50 cel $\times \text{mm}^3$.

Terapia inmunosupresora de mantenimiento.

Los pacientes recibieron esteroides (prednisona a razón de 2 mg/kg/día) 3 días previos al trasplante si se trataba de injerto procedente donante vivo. El día del trasplante se aplicó una dosis de 500 mg de metilprednisolona, tanto a receptores de donante vivo como de cadáver y posteriormente se inició el descenso piramidal hasta alcanzar una dosis de 60 mg diario, momento en el que se cambió a prednisona 1 mg/kg/día.

Los Inhibidores de calcineurina en caso de ser trasplantes de donante vivo, se iniciaron tres días previos al trasplante. Se utilizó tacrolimus a razón de 0.1 mg/kg/día o ciclosporina a razón de 8 mg/kg/día. Se suspendió esta medicación al momento del trasplante y se reinició una vez que la creatinina fuera menor a 3.0mg/dl; este último, aplicable a trasplante de donante cadáver. Posteriormente se ajustaron las dosis de estos fármacos en función a sus concentraciones sanguíneas.

Se indicó micofenolato sódico 1.440 mg cada día, desde tres días previos al trasplante, si fue de donante vivo y desde el momento del trasplante en caso de donante cadáver. Las dosis se mantuvieron durante el postrasplante mediano y tardío.

Profilaxis

Los pacientes recibieron profilaxis para citomegalovirus con ganciclovir a razón de 5 mg/kg/día, ajustado a la función renal, en todos los pacientes que recibieron

timoglobulina y ATGAM y en los pacientes de basiliximab que tuvieran IgG positiva para CMV al momento del trasplante o que estuviesen recibiendo un injerto procedente de donante IgG positivo. El tratamiento se inició en el postrasplante inmediato y fue administrado de forma endovenosa por 14 días o hasta concluir el ciclo programado de agentes policlonales. Posteriormente recibieron 450 mg de valganciclovir de forma diaria por un periodo entre 90 a 180 continuos al postrasplante.

A su vez los pacientes recibieron profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* con trimetropin sulfametoxazol ajustado a función renal por un periodo de 3 a seis meses.

Diagnóstico y tratamiento del rechazo agudo

El diagnóstico clínico de rechazo agudo se determinó por la presencia de dolor en el injerto, disminución del volumen urinario, incremento de azoados e hipertensión arterial. El diagnóstico histológico del rechazo celular se determinó en la biopsia del injerto según la clasificación de Colvin. La infiltración de neutrófilos en los capilares peritubulares y la presencia depósitos C4d visualizados en la inmunofluorescencia confirmaron el rechazo agudo humoral.

El tratamiento del rechazo agudo o terapia de rescate, una vez determinado por clínica o histología, consistió en aumentar la dosis de esteroides; metilprednisolona a 100 mg/día por tres días. En caso de no existir respuesta clínica, se indicó un agente policlonal o si los pacientes se encontraban recibiendo estos se modificó la dosis de ATGAM a razón de 15 mg/kg/día de 14 a 21 días, o 1.5 mg/kg/día de timoglobulina por 7 a 14 días, coadyuvado por plasmaferesis, hasta alcanzar el intercambio completo del volumen plasmático total. En caso de poca respuesta a las medidas anteriormente mencionadas, se procedió al uso de rituximab, 370 mg/m² sc/semanal, hasta obtener respuesta o alcanzar cuatro dosis.

Función del injerto:

Función adecuada del injerto: Se definió como reducción al 50% de la creatinina sérica basal en las primeras 24 horas, con volumen urinario adecuado, sin requerimiento de terapia de reemplazo renal.

Función retrasada del injerto: Se traduce en el requerimiento de terapia sustitutiva dentro de los primeros 7 días del postrasplante.

Función lenta del injerto: Paciente que cursa con volumen urinario adecuado y niveles de creatinina en descenso lento pero sin requerimientos de terapia sustitutiva.

Disfunción aguda temprana del injerto: Esta se caracterizó por el ascenso súbito de productos azoados, disminución del volumen urinario, trastorno electrolítico y/o ácido base, posterior al séptimo día de trasplante, después de un funcionalismo renal adecuado.

Tratamiento estadístico adecuado

Los datos se procesaron en el programa SPSS (Statistical Package for the Social Science) versión 12.0 para PC. Se realizó un análisis descriptivo y los valores se presentaron como promedios, medias, desviaciones estándar y porcentajes. La sobrevida del injerto y del receptor se presentó mediante gráficos, curvas Kaplan Meier.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 86 pacientes que recibieron un trasplante renal durante el periodo comprendido entre enero de 2009 y junio de 2011 en el Servicio de Nefrología y Trasplante Renal del Hospital Universitario de Caracas. El tiempo medio de seguimiento fue de 643 días (DS \pm 335 días) y el tiempo mínimo de seguimiento de 191 días

En la tabla 1 se muestran las características generales de la población estudiada, donde el grupo de timoglobulina contó con 14 pacientes, el grupo ATGAM estuvo conformado por 37 pacientes y el grupo basiliximab con 35.

Los pacientes del grupo timoglobulina tuvieron al momento del trasplante una edad media de 37 ± 13 años, los del grupo de ATGAM 42 ± 12 años y basiliximab 42 ± 11 años, ($p=0,38$). La distribución de pacientes de sexo masculino fue de 21.4% en timoglobulina, 56.8% en ATGAM y 71.4% en basiliximab ($p=0,006$)

El grupo sanguíneo O+ predominó en los tres grupos, 57.1%, 62.2%, 57.1% respectivamente ($p=0,462$)

La enfermedad renal crónica de etiología no precisada fue del 62.9% en el grupo de basiliximab, 51.4% en ATGAM, y un 35.7% en timoglobulina. En este último grupo que el 42.8% de los pacientes tenía como causa de enfermedad renal crónica la nefritis lúpica. En el grupo de ATGAM el 10.8% respondía a glomerulopatías primarias. ($p=0,003$)

La modalidad de terapia de reemplazo renal tipo hemodiálisis fue la más empleada en los tres grupos 71.4%, 70.3% y 74.3% respectivamente. ($p=0,901$). La media de tiempo en diálisis fue de 4 años (DS \pm 1-3) en los tres grupos ($p=0,992$).

La tabla 2 muestra la procedencia de los injertos, de los cuales, los procedentes de donante vivo relacionado alcanzaron un 57.1% en el grupo de timoglobulina, 45.7% en basiliximab y 13.5% en ATGAM. Los injertos procurados de donante cadáver fueron 83.8% en el grupo de ATGAM, 45.7% en basiliximab y 42.9% en timoglobulina, ($p=0,004$).

El estatus CMV de donante y receptor IgG positivo fue de 100% en el grupo de timoglobulina comparado con el 83.8% en el grupo de ATGAM y el 88.6% de basiliximab ($p=0,606$)

En cuanto al porcentaje de anticuerpos que reaccionaron al panel (PRA), se observó que el 97.1% de los pacientes del grupo basiliximab tuvieron un PRA menor al 20%, comparado con los pacientes ATGAM que presentaron un 59.5% y aquellos en timoglobulina un 57.1%. A su vez estos dos últimos presentaron un 27% y 28.6 % de pacientes con PRA mayor a 50% respectivamente. ($p=0,003$)

El 65.7% de los pacientes en el grupo de basiliximab tuvo un tiempo de isquemia menor a 16 horas, así como el 57.1% de los pacientes del grupo timoglobulina; en el grupo ATGAM el 40.5% de los pacientes tuvo un tiempo de isquemia de 17 a 24 horas y un 35.1% de este mismo grupo, un tiempo de isquemia mayor a las 24 horas. ($p=0,01$)

El porcentaje de pacientes retrasplantados fue de 16.2% en el grupo ATGAM, 14.3% del grupo de timoglobulina y el 2.9% de basiliximab ($p= 0,158$)

El gráfico 1 y la tabla 3 muestran la función del injerto en el postrasplante mediato. En los pacientes de los grupos de basiliximab y timoglobulina la función adecuada del injerto se observó en un 37.1 y 35.7% de los pacientes, respectivamente, mientras que en ATGAM fue un 27% del total. La función retrasada del injerto se observó en el 57.1% del grupo de pacientes que recibió timoglobulina presentó, 54.1% de los pacientes en ATGAM y el 45.7% de los pacientes del grupo de basiliximab ($p=0,356$)

La tabla 4 muestra que el 35.7% de los pacientes que recibieron timoglobulina como terapia inmunosupresora de inducción presentó rechazo agudo humoral, comparado con el 5.4% de los pacientes que recibió ATGAM y el 2.9% de los que recibieron basiliximab. El rechazo agudo celular se observó en 20% de los pacientes con basiliximab, comparados con el 13.5% de los pacientes con ATGAM. Este no se observó en los pacientes tratados con timoglobulina. En el grupo de basiliximab hubo un 14.2% de rechazo agudo determinado por manifestaciones clínicas, refiriéndose

al ascenso progresivo de azoados, disminución de volumen urinario e hipertensión arterial, excluyendo otras causas. ($p=0,004$)

En la tabla 4 puede observarse que el 37.1% de los pacientes del grupo de basiliximab recibió ATGAM como terapia de rescate. Dentro de este mismo grupo el 20% recibió solo timoglobulina (11.4%) o este fármaco asociado a plasmaferesis (8.6%).

En el grupo de timoglobulina el 14.3% de los pacientes recibió ATGAM y similar número recibió rituximab como terapia de rescate. En el grupo ATGAM no se observó cambio de inmunosupresión como terapia de rescate

El gráfico 2 muestra la incidencia de infecciones y la tabla 5 detalla las infecciones documentadas. Puede observarse que las infecciones del tracto urinario alcanzaron un 32.4 % en el grupo de ATGAM, 28.6% en timoglobulina y 22.9% en el grupo de basiliximax. Mientras que las infecciones del tracto respiratorio fueron similares en los tres grupos, el grupo de timoglobulina presentó un 21.4% de pacientes que curso con infección de herida quirúrgica comparado con 18.9% de timoglobulina y 8.6% de basiliximab. ($p=0,468$)

En el gráfico 3 se observa la evolución del conteo de linfocitos en el tiempo según el fármaco inductor utilizado. Los pacientes del grupo basiliximab cursaron con un conteo promedio de linfocitos de 1.168 cel. X mm³ (DS ± 727) previa inducción, con un descenso a 840 cel. X mm³ el día 14. (DS ±667). En el grupo de ATGAM el conteo promedio de linfocitos fue de 1.427 cel. X mm³ (DS ±1004) previa inducción, y 941 X cel. mm³ el día 14. (DS±899). En el grupo de timoglobulina el conteo de linfocitos previa inducción fue de 1.198 (DS ± 862) cel. X mm³ y el día 14 alcanzo a 174 cel. X mm³ (DS ±1157). ($p=0,136$)

En el gráfico 4 puede observarse el curso del conteo plaquetario según el fármaco inductor, en el cual no se observan diferencias significativas entre farmacos.

En la tabla 6 se observa que el tipo de medicamento usado para la inducción no tuvo influencia sobre los niveles de creatinina sérica. Así, al momento de inducción con

timoglobulina fueron de 7.12 ± 3.45 mg/dl, 8.58 ± 3.7 mg/dl en ATGAM y 8.42 ± 2.95 mg/dl en basiliximab, y al concluir el tiempo de seguimiento fueron de 1.23 mg/dl ($DS \pm 0.66$) en timoglobulina, 1.25 mg/dl ($DS \pm 0.56$) en ATGAM y 1.23 mg/dl ($DS \pm 0.38$) en basiliximab. ($p=0.533$). Igualmente en la Tabla 7 se observa que la TFG e por MDRD fue similar en los tres grupos ($p=0.729$)

La tabla 8 muestra la evolución del injerto. El porcentaje de pacientes que mantuvo una TFGe MDRD >60 ml/min/1.73 m² al momento de finalizar el seguimiento fue 64.3% en timoglobulina, 64.9% en ATGAM y 51.4% en basiliximab, mientras que la muerte con injerto funcionando fue de 7.1% en timoglobulina, 8.1% en ATGAM, 14.3% en basiliximab. El retorno a diálisis fue mayor en el grupo de timoglobulina con un 14.3%, comparado con ATGAM y basiliximab en los cuales fue de 2.7% y 2.9%, respectivamente ($p=0,426$)

La sobrevida general del injerto alcanzó 84.7% en 1200 días de seguimiento (gráfico 5). Cuando este resultado se separa según el fármaco de inducción (gráfico 6), se observa que los injertos de los pacientes del grupo ATGAM presentan una sobrevida del 88.9%, comparado con el 84.7% de basiliximab y el 78.6% de timoglobulina. Sin embargo, esto no fue significativo ($\chi^2= 0,100$)

El gráfico 7 muestra la curva Kaplan Meier de sobrevida global de los pacientes trasplantados renales, la cual alcanza a 88.2% en un tiempo de 1200 días. A su vez, esta sobrevida según el tipo de inmunosupresión de inducción es de 92.9% en timoglobulina, 88.7% en ATGAM y 85.7% en basiliximab. ($\chi^2=1,334$)(gráfico 8)

La tabla 9 muestra que no hubo diferencias significativas en la sobrevida de los receptores de acuerdo al tipo de inducción utilizada ($p=0,055$)

Las causas de mortalidad están asociadas en el grupo de basiliximab a eventos cardiovasculares y a infecciosos en los grupos timoglobulina y ATGAM. Sin embargo esto no fue significativo ($p=0,892$)

No se encontró ningún caso de enfermedad linfoproliferativa asociada u otra neoplasia en estos pacientes.

DISCUSION

En el presente estudio se examinan los efectos de la inducción de inmunosupresión con los fármacos basiliximab, ATGAM o timoglobulina, respectivamente, de manera retrospectiva en 86 pacientes trasplantados renales en el período 2009 a 2011. El rechazo agudo fue más frecuente en los pacientes que recibieron basiliximab, seguido de aquellos tratados con timoglobulina y finalmente los que recibieron ATGAM. Por otra parte, la función retrasada del injerto ocurrió más frecuentemente en los pacientes tratados con timoglobulina, y menos frecuente en los tratados con basiliximab, aunque sin significancia estadística. En correlación con estos hallazgos, la sobrevida del injerto fue mejor en los pacientes de ATGAM comparada con los otros fármacos. En contraste, la sobrevida de pacientes fue superior, en los tratados con timoglobulina aunque no tuvo significancia estadística.

Es importante señalar que la escogencia del medicamento para la inducción no fue aleatoria y se hizo basada en criterios clínicos, tales como causa de enfermedad renal, sensibilización previa, porcentaje de reacción al panel, tipo de donante y tiempo de isquemia. Así, el número de pacientes retrasplantados renales y el porcentaje de reacción al panel mayor al 21% fueron mayores en los grupos de agentes policlonales (ATGAM y timoglobulina) respecto a basiliximab. Esto fue debido a que el retrasplante condiciona mayor sensibilización del receptor y el porcentaje de anticuerpos contra el panel elevado se asocia a alto riesgo de rechazo, por lo tanto ameritaron una inmunosupresión inductora más agresiva.

La prevención de función retrasada del injerto en el grupo de basiliximab mostró una diferencia porcentual, sin significancia estadística, sobre agentes policlonales, ya que estos últimos fueron administrados a un porcentaje considerable de pacientes con injertos procedentes de donante cadáver e isquemias mayores a 24 horas, lo cual condiciona en ambos casos un mayor daño tisular. Estos resultados son similares a los descritos por Brennan et al.⁽³¹⁾ quienes tampoco encontraron diferencia significativa en función retrasada del injerto de 278 pacientes con alto riesgo inmunológico, con injertos procedentes de donante cadáver que recibieron

basiliximab o timoglobulina con tiempos de isquemia similares a los descritos en este estudio.

Cuando se trata de rechazo agudo, en el presente estudio se observa que los pacientes del grupo basiliximab fueron los que tuvieron el mayor número de rechazos agudos respecto a los otros dos fármacos, a pesar de que la mayoría de los pacientes de este grupo tuvo un PRA menor al 20% y mayor número de injertos procedentes de donante vivo. Constituyéndose en el grupo que más utilizó terapia de rescate, en base a agentes policlonales y plasmaféresis, aunque sin diferencia significativa respecto a los otros fármacos. A diferencia de los pacientes que recibieron terapia inmunosupresora de inducción con ATGAM, los cuales a pesar de tener en su mayoría injertos procedentes de donante cadáver y ser uno de los grupos con tiempos de isquemia más prolongados, fue el grupo que presentó el menor porcentaje de rechazo agudo en el postrasplante mediato, siendo el componente celular el principal hallazgo histológico en estos casos ($p=0.004$) quienes solo ameritaron incremento en la dosis de esteroides y ATGAM. Esto indica una mayor efectividad de ATGAM sobre timoglobulina y basiliximab en la prevención de rechazo.

Esto difiere de los hallazgos publicados por Brennan et al.^(28.), quienes evidenciaron mayor eficacia en la prevención del rechazo al usar timoglobulina comparada con ATGAM, la diferencia de resultados podría atribuirse a varios factores. En primer lugar, en dicho estudio el sexo de los pacientes fue predominantemente masculino en ambos grupos de tratamiento, a diferencia del presente estudio donde las mujeres fueron mayoría en el grupo de timoglobulina. Esto podría condicionar una mayor sensibilización al trasplante relacionada con embarazos previos. En segundo lugar, las principales causas de enfermedad renal crónica en el estudio de Brennan fueron la hipertensión arterial y la nefropatía diabética, a diferencia de este grupo de estudio donde la mayoría de los pacientes tratados con timoglobulina tenían nefritis lúpica como causa principal, lo cual está asociado a mayor actividad inmunológica y esto puede reflejarse en los resultados de biopsia de este grupo, donde se observó características de rechazo humoral, ameritando incluso terapia de rescate con

rituximab. Así mismo, los otros dos grupos tuvieron causa desconocida como la primera causa de enfermedad renal, pudiendo estar relacionado a enfermedades inmunomediadas no diagnosticadas y no consideradas al momento de asignar la inmunosupresión Tercero, si bien en el estudio de Brennan, la mayoría de los injertos fueron de donante cadáver, se observa que los receptores para estos injertos fueron más jóvenes en el grupo de ATGAM asociándose esto a mayor actividad inmunológica. Por lo tanto la eficacia de los fármacos resultó diferente en ambos estudios.

Dentro de los efectos adversos de la inmunosupresión en estos pacientes hay que destacar que timoglobulina presentó acentuada linfopenia, aunque sin diferencia significativa comparada con los otros fármacos, similares resultados fueron descritos por Hardinger et al.⁽²⁹⁾ quienes además de encontrar una linfopenia profunda evidenciaron una depleción celular prolongada, mayor a un año, lo cual en nuestro estudio no pudo ser corroborado debido al tiempo de seguimiento del conteo total de linfocitos, que alcanzó a catorce días.

Esta depleción linfocitaria no se correlaciona con el número de eventos infecciosos, ya que el grupo ATGAM presentó el mayor número de episodios infecciosos, seguidos de timoglobulina y por último basiliximab. Las infecciones de tracto urinario fueron mayores en ambos agentes policlonales comparados con basiliximab, que presentó mayor porcentaje de infecciones del tracto respiratorio.

Las causas de mortalidad, en el presente estudio, correspondieron a enfermedad cardiovascular en el grupo basiliximab, a diferencia de los dos otros grupos donde la mortalidad está relacionada con eventos infecciosos. Esto sugiere una asociación bien conocida de enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular por un lado, así como lo observaron Laftavi et al, en un estudio retrospectivo comparativo de basiliximab y timoglobulina en 269 pacientes, en los cuales la mortalidad a los cinco años fue atribuida en un 83% a causas cardiovasculares. Y por el otro, la asociación de agentes policlonales con mortalidad por infecciones. ^(28,29,30)

En el presente estudio la sobrevida del injerto y del paciente no tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos, a diferencia del estudio de Hardinger et al.⁽²⁷⁾ quienes compararon la eficacia y seguridad de timoglobulina y ATGAM y encontraron diferencia en la sobrevida del injerto al año y cinco años, favoreciendo a timoglobulina sobre ATGAM, probablemente debido a las características antes mencionadas sobre su población estudiada.

En este estudio llama la atención el retorno del 14% de los pacientes a diálisis en el grupo de timoglobulina, resultado posiblemente asociado al rechazo humoral y sus repercusiones a largo plazo en la función renal

Dentro de las limitaciones del estudio, además del tiempo de seguimiento consideramos que el carácter retrospectivo del mismo no permitió analizar a profundidad determinadas variables como fueron la aparición de neoplasias asociadas a inmunosupresión y el tiempo de desarrollo de las mismas.

Conclusiones

1. El uso de ATGAM ha demostrado ser más efectivo en la prevención de rechazos en trasplantados renales del Hospital Universitario de Caracas periodo 2009 -2011.
2. La función retrasada del injerto en los pacientes trasplantados renales no se vió influenciada por el uso de basiliximab o agentes policlonales.
3. La linfopenia fue más acentuada en timoglobulina respecto a los otros agentes.
4. Los agentes policlonales (timoglobulina y ATGAM) se asociaron a un incremento de infecciones y mortalidad en el postrasplante.
5. No existen diferencias en cuanto a sobrevida del injerto y del paciente según el fármaco.

Recomendaciones

Se trata de un pequeño grupo de pacientes, con diferentes factores de riesgo inmunológico, investigaciones prospectivas, con mayor número de pacientes y a largo plazo podrán respaldar estos resultados.

1. Se debe realizar una selección adecuada de los pacientes que recibirán inmunosupresión con basiliximab por el riesgo de rechazo agudo y agentes policlonales por el mayor riesgo de infección.

AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Nefrología y Trasplante del Hospital Universitario de Caracas.

Dra. Carmen Luisa Milanés, Dirección de Programa de Trasplante MPPS.

REFERENCIAS

1. Kidney Disease Improvement Global Outcomes; Clinical Guidelines for CKD, *Kidney Int.* 2013; suppl. 3: 1-163.
2. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R et al. The burden of kidney disease: Improving global outcomes. *Kidney Int.* 2004; 66: 1310–1314.
3. Levey et al. Chronic Kidney Disease. Definition and clasification. *Kidney Int.* 2005; 1: 135–146.
4. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM: Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:459–466,
5. OMS: Enfermedades Crónicas; prevención y tratamiento en las Américas 2008 <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/nc/cronic-2008-2-3.pdf>
6. Cusumano A, González B, García G, Fernández M, Lugon J, Poblete H, et al. Latin American Dialysis and Renal Transplant Registry: 2008 Report (data 2006) *Clinical Nephrology.* 2010;74 – Suppl. 3-8.
7. Rodríguez-Iturbe B, **Bellorin-Font E**. End-stage renal disease prevention strategies in Latin America. *Kidney Int Suppl.* 2005 Sep ;(98):S30-6.
8. **Bellorin-Font E**, Milanés CL, Rodríguez-Iturbe B. End-stage renal disease and its treatment in Venezuela. *Artif Organs.* 2002 Sep;26(9):747-9.
9. MPPS, Dirección programa de trasplante 2013 <http://www.mpps.gob.ve/>
10. WHO; Human Organ Transplantation; <http://www.who.int/transplantation/organ>
11. Min SK, Lee JN, Lee HH, Jung WK, Lee JS, et al. Risk factors on graft survival of living donor kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(7): 2023-2025
12. Szwarc I et al. Delayed graft function: a frequent but still unsolved problem in renal transplantation. *Nephrol Ther.* 2005; 1:325-34.
13. Troppmann C, Gillingham KJ, Benedetti E, et al. Delayed graft function, acute rejection and outcome after cadaver renal transplantation. *Transplantation.* 1995; 962-968.

14. Naderi G, D. Mehraban, S.M. Kazemeyni, M. Darvishi, and A.H. Latif. Living or Deceased Donor Kidney Transplantation: A Comparison of Results and Survival Rates Among Iranian Patients. *Transplantation Proceedings*. 2009, 2772–2774
15. Bronzatto EJ et al, Delayed graft function in renal transplant recipients: risk factors and impact on 1-year graft function: a single center analysis. *Transplant Proc*. 2009; 41:849-851.
16. Bunnapradist S, Takemoto SK Multivariate analysis of antibody induction therapy and their associated outcomes in deceased donor transplants. *Transplant. Proceed*. 2005; 37: 889-891.
17. Womer KL, Meier-Kriesche H-U, Kaplan B. Graft and patient survival. En: Weir MR, editor. *Medical management of kidney transplantation*. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 1-17.
18. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med*. 2000; 342: 605-612.
19. Büchler M, Hurault de Ligny B, Madec C, Lebranchu Y; French Thymoglobuline Pharmacovigilance Study Group; Induction therapy by anti-thymocyte globulin (rabbit) in renal transplantation: a 1-yr follow-up of safety and efficacy. *Clinical Transplantations*. 2003; 17:539-545.
20. Hosseini-Moghaddam SM, Soleimanirahbar A, Mazzulli T, Rotstein C, Husain S; Post renal transplantation Kaposi's sarcoma: a review of its epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical aspects, and therapy. *Trans Inf Dis*. 2012; 338-45.
21. Claudio Ponticelli. Herpes viruses and tumours in kidney transplant recipients. The role of immunosuppression. *Nephrology Dialysis and Transplant*. 2011; 26: 1769–1775
22. Jushinskis J. et al. Risk factors for the development of delayed graft function in deceased donor renal transplants. *Transplantation Proceedings*. 2009; 41:746-748.

23. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G; Delayed graft function in kidney transplantation *Lancet*. 2004; 364:1814
24. Fundación Renal (COR); clínica del trasplante renal; Cap. 8; protocolos de inmunosupresión; pág. 148.
25. Mourad G, Garrigue V, Squifflet J, et al: Induction versus noninduction in renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 2001; 72:1050.
26. Nashan B, Moore R, Amlot P, et al: Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet*. 1997; 350:1193.
27. Cantarovich M, Durrbach A, Hiesse C, et al: 20-year follow-up results of a randomized controlled trial comparing antilymphocyte globulin induction to no induction in renal transplant patients. *Transplantation*. 2008; 86: 1732.
28. Brennan D, Flavin K, Lowell J, et al: A randomized, double blinded comparison of Thymoglobulin versus ATGAM for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999; 67:1011.
29. Hardinger KL, Schnitzler MA, Miller B, et al: Five-year follow up of Thymoglobulin versus ATGAM induction in adult renal transplantation. *Transplantation*. 2004; 78:136
30. Hardinger KL, Rhee S, Buchanan P, et al: A prospective, randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus ATGAM for induction immunosuppressive therapy: 10-year results. *Transplantation*. 2008; 86:947
31. Brennan D, Daller J, Lake K: Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab for induction in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2006; 355:9.
32. Brennan DC, Schnitzler MA: Long-term results of rabbit antithymocyte globulin and basiliximab induction. *N Engl J Med*. 2008; 359:1736
33. Sollinger H, Kaplan B, Pescovitz MD, et al: Basiliximab versus antithymocyte globulin for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation*. 2001; 72:1915
34. Issa NC, Fishman JA: Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:772-778.

35. Kute VB, Vanikar AV, Shah PR, Gumber MR, Patel HV, Godara SM et al. Post renal transplant cytomegalovirus infection: study of risk factors. *Transplantation Proceedings*. 2012; 44(3):706-9
36. Vesgo. Malignancies after Renal Transplantation during 33 Years at a Single Center. *Pathology Oncology Research*. 2007; 13: 63-72
37. Opelz G, Naujokat C, Daniel V. Disassociation between risk of graft loss and risk of non-Hodgkin lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2006; 81:1227-33.
38. Philip F. Halloran. Drug Therapy. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2715-29.
39. Gaber et al. Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin). *Drugs*. 2010; 70 (6): 691-732.
40. Yarlagadda S, Coca S, Garg A, Doshi M, Poggio E, Marcus R et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 2995–3003.
41. United Network of Organ Sharing database. Available from: www.unos.org. Accessed August 15, 2013.
42. Yarlagadda S, Coca S, Formica R, Poggio E, Parikh C. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 1039–1047
43. Tapiawala N, Tinckam K, Cardella C, Schiff J, Cattran D, Cole E. Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 153–161.
44. B Nankivell, S Alexander. Rejection of the Kidney Allograft. *N Engl J Med*. 2010; 363:1451-62.
45. Hardinger K, Brennan D, Klein C. Selection of induction therapy in kidney transplantation. *Transplant. International 2012 European Society for Organ Transplantation*. 2013; 26: 662–672.

ANEXOS

TABLA 1. Características generales de los pacientes trasplantados renales

Variables	Fármacos de inducción					
	Timoglobulina		ATGAM		Basiliximab	
N	14	16.3%	37	43%	35	40%
Edad (años) (DS)	37 ± 13		42 ± 12		42 ± 11	
Sexo						
Masculino	3	21,4%	21	56,8%	25	71,4%
Femenino	11	78,6%	16	43,2%	10	28,6%
Grupo sanguíneo						
A+	5	35.7%	10	27%	13	37.1%
A	0	0%	0	0%	2	5.7%
B+	1	7.1%	3	8.1%	0	0%
O+	8	57.1%	23	62.2%	20	57.1%
O-	0	0%	1	2.7%	0	0%
Causa de enfermedad renal crónica						
No precisada	5	35.7%	19	51.4%	22	62.9%
Uropatía obstructiva	1	7.1%	0	0%	3	8.6%
Reflujo vesiculo Ureteral	0	0%	2	5.4%	0	0%
Nefritis lupica	6	42.8%	3	8.1%	0	0%
Diabetes mellitus	0	0%	4	10.8%	2	5.7%
Litiasis renal	0	0%	2	5.4%	4	11.4%
Glomerulopatía primaria	1	7.1%	4	10.8%	4	11.4%
Enfermedad renal poliquística	1	7.1%	3	8.1%	0	0%
Tiempo en diálisis (años)(DS)	4 ± 1		4 ± 3		4 ± 2	
Terapia de reemplazo renal						
Diálisis peritoneal	2	14.3%	6	16.2%	3	8.6%
Hemodiálisis	10	71.4%	26	70.3%	26	74.3%
Ambos	2	14.3%	5	13.5%	6	17.1%

Edad: $F = 0,963$ ($p = 0,386$) Sexo: $\chi^2 = 10,200$ ($p = 0,006$)

Grupo sanguíneo: $\chi^2 = 7,710$ ($p = 0,462$) Causa de enfermedad renal crónica: $\chi^2 = 36,162$ ($p = 0,003$)

Tiempo de diálisis: $F = 0,008$ ($p = 0,992$) Terapia de reemplazo renal: $\chi^2 = 1,057$ ($p = 0,901$)

TABLA 2. Características generales de los pacientes trasplantados renales según el fármaco de inducción.

Variables	Fármacos de inducción					
	Timoglobulina		ATGAM		Basiliximab	
N	14		37		35	
Donante						
Vivo relacionado	8	57.1%	5	13.5%	16	45.7%
Vivo No relacionado	0	0%	1	2.7%	3	8.6%
Cadáver	6	42.9%	31	83.8%	16	45.7%
Citomegalovirus Donante/receptor						
Donante(+)Receptor(+)	14	100%	31	83.8%	31	88.6%
Donante(+)Receptor(-)	0	0%	5	13.5%	3	8.6%
Donante(-)Receptor(+)	0	0%	1	2.7%	1	2.9%
% Reacción al panel (PRA)						
<20%	8	57.1%	22	59.5%	34	97.1%
21-50%	2	14.3%	5	13.5%	1	2.9%
>50%	4	28.6%	10	27%	0	0%
Isquemia en horas						
<16 horas	8	57.1%	9	24.3%	23	65.7%
17-24 horas	3	21.4%	15	40.5%	7	20%
>24 horas	3	21.4%	13	35.1%	5	14.3%
Retrasplante	2	14.3%	6	16.2%	1	2.9%

Donante: $\chi^2 = 15,546$ ($p = 0,004$) Citomegalovirus donante/receptor: $\chi^2 = 2,721$ ($p = 0,606$)

% de reacción de anticuerpo al panel: $\chi^2 = 16,368$ ($p=0,003$) Isquemia en horas: $\chi^2 = 13,240$ ($p = ,010$)

Retrasplante: $\chi^2 = 3,686$ ($p = 0,158$)

TABLA 3 Función del injerto en el postrasplante inmediato-mediatto de pacientes trasplantados renales

Variables	Fármacos de Inducción					
	Timoglobulina		ATGAM		Basiliximab	
Función del injerto						
Función lenta del injerto	0	0%	6	16.2%	2	5.7%
Función adecuada del injerto	5	35.7%	10	27%	13	37.1%
Función retrasada del injerto	8	57.1%	20	54.1%	16	45.7%
Disfunción aguda del injerto	1	7.1%	1	2.7%	4	11.4%

Función del injerto $\chi^2=6.629$ (p=0.536)

TABLA 4 Rechazo agudo y terapia de rescate en pacientes trasplantados renales

Variables	Fármacos de inducción					
	Timoglobulina		ATGAM		Basiliximab	
Rechazo agudo						
Determinado por clínica	0	0%	1	2.7%	5	14%
Celular	0	0%	5	13.5%	7	20%
Humoral	5	35.7%	2	5.4%	1	2.9%
Sin Rechazo	9	64.3%	29	78.4%	22	62.8%
Rescate						
Timoglobulina	0	0%	0	0%	4	11.4%
ATGAM	2	14.3%	0	0%	13	37.1%
Rituximab	2	14.3%	0	0%	0	0%
Plasmaferesis con timoglobulina	0	0%	0	0%	3	8.6%
No	10	71.4%	37	100%	15	42.9%

Rechazo agudo: $\chi^2 = 19,380$ (p = 0,004) Rescate: $\chi^2 = 42,955$ (p = 0,000)

TABLA 5 Infecciones según el fármaco de inducción utilizado en pacientes trasplantados renales

Infecciones	Fármaco de inducción					
	Timoglobulina		ATGAM		Basiliximab	
Tracto urinario	4	28,6%	12	32,4%	8	22,9%
Tracto respiratorio	3	21,4%	9	24,3%	9	25,7%
Herida quirúrgica	3	21,4%	7	18,9%	3	8,6%

Tracto urinario: $\chi^2 = 0,823$ ($p = 0,663$) Tracto respiratorio: $\chi^2 = 0,100$ ($p = 0,951$)
 Herida quirúrgica: $\chi^2 = 2,020$ ($p = 0,364$)

TABLA 6 Variación de la creatinina mg/dl en el tiempo según el fármaco de inducción utilizado en los pacientes trasplantados renales

Fármaco de inducción	Tiempo del trasplante			
	Inicio	Egreso	Día 365	Actual
Timoglobulina (n)	14	14	12	12
Creatinina mg/dl (DS)	7,12 ± 3,45	1,26 ± 0,70	1,46 ± 1,50	1,23 ± 0,66
ATGAM (n)	37	37	29	34
Creatinina mg/dl (DS)	8,58 ± 3,70	1,18 ± 0,48	1,25 ± 0,50	1,25 ± 0,56
Basiliximab (n)	35	35	27	29
Creatinina mg/dl (DS)	8,42 ± 2,95	1,20 ± 0,33	1,20 ± 0,48	1,23 ± 0,38

Prueba de contrastes intra-sujetos: $F = 179,022$ ($p = 0,000$) Prueba de contrastes inter-sujetos: $F = 0,638$ ($p = 0,533$)

Tabla 7 Variación de la tasa de filtración glomerular estimada por formula según fármaco de inducción en pacientes trasplantados renales

Fármaco de inducción	Inicio	Día 7	Día 14	Actual
Timoglobulina				
TFG eMDRD (DS)	78,8 ± 52,2	87,7± 35,7	75,3± 43,8	66,4± 40,7
ATGAM				
TFG eMDRD (DS)	74,0± 29,4	77,9± 28,2	65,3± 17,8	69,8± 21,9
Basiliximab				
TFG eMDRD (DS)	71,9± 25,4	77,8± 22,9	69,3± 24,8	72,0± 26,3

Prueba de contrastes intra-sujetos: F = 5,940 (p = 0,000) Prueba de contrastes intra-sujetos: F = 0,318 (p = 0,729)

TABLA 8 Evolución del injerto según fármaco de inducción en pacientes trasplantados

Variables	Fármacos de inducción					
	Timoglobulina		ATGAM		Basiliximab	
Vivo TFG e MDRD >60 ml/min	9	64,3%	24	64,9%	18	51,4%
Vivo TFG e MDRD < 60 ml/min	2	14,3%	9	24,3%	11	31,4%
Muerte con injerto funcionando	1	7,1%	3	8,1%	5	14,3%
Retorno a diálisis	2	14,3%	1	2,7%	1	2,9%

Clasificación de la evolución injerto: $\chi^2 = 5,977$ (p = 0,426)

TABLA 9 Evolución del receptor según fármaco de inducción en pacientes trasplantados renales

Variables	Fármaco de inducción					
	Timoglobulina		ATGAM		Basiliximab	
Evolución del receptor						
Vivo	12	85,7%	33	89,2%	30	85,7%
Muerte por infección	1	7,1%	3	8,1%	0	0,0%
Muerte por evento cardiovascular	0	0,0%	0	0,0%	5	14,3%
Otras causas de muerte	1	7,1%	1	2,7%	0	0,0%
Evolución general						
Vivo	12	85,7%	33	89,2%	30	85,7%
Muerto	2	14,3%	4	10,8%	5	14,3%

Evolución del receptor: $\chi^2 = 12,314$ (p = 0,055) Evolución general: $\chi^2 = 0,228$ (p = 0,892)

GRAFICO 1 Función del injerto en el postrasplante mediato según el fármaco de inducción utilizado en pacientes trasplantados renales

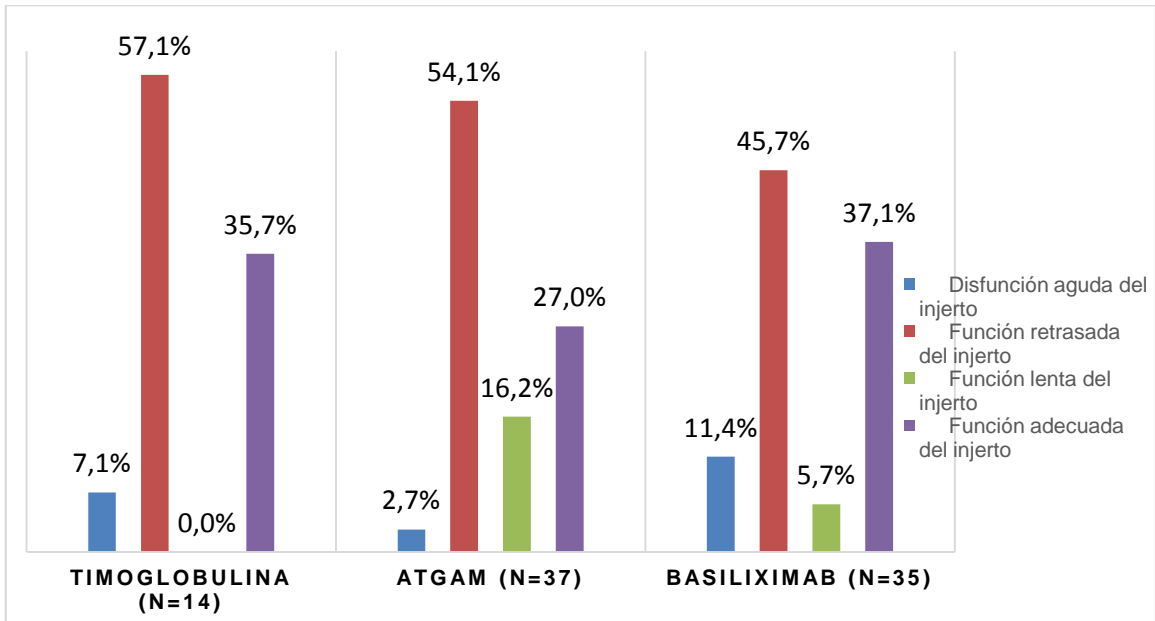


GRAFICO 2 Incidencia de infecciones según el fármaco de inducción utilizado en pacientes trasplantados renales

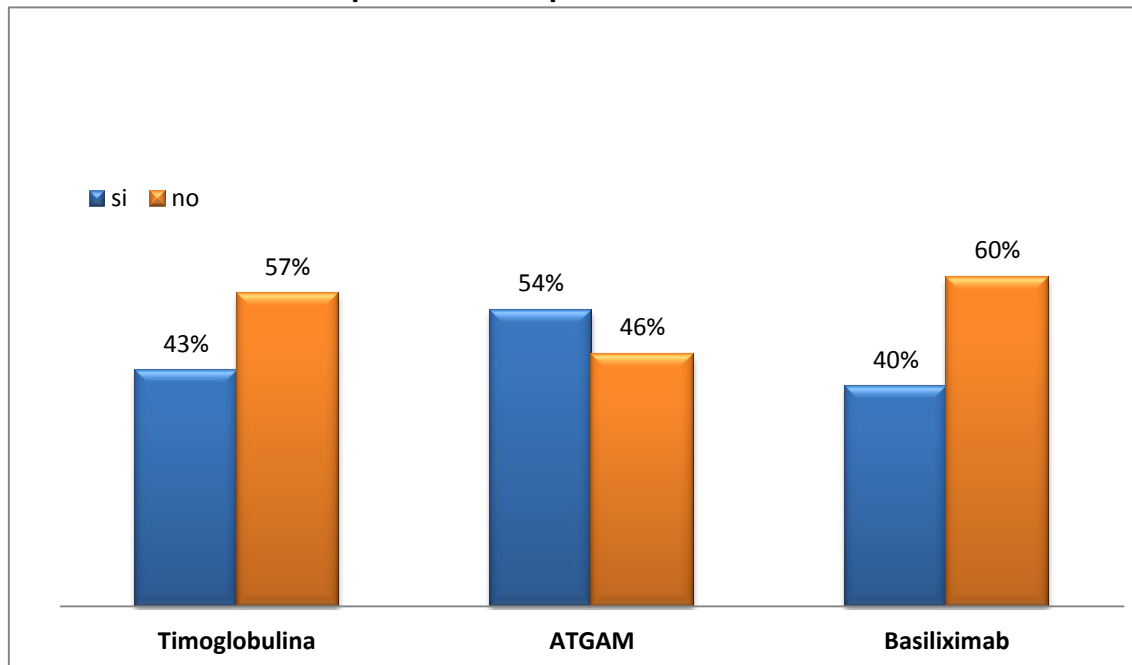


GRAFICO 3 Evolución del conteaje de linfocitos según el fármaco de inducción utilizado en pacientes trasplantados renales

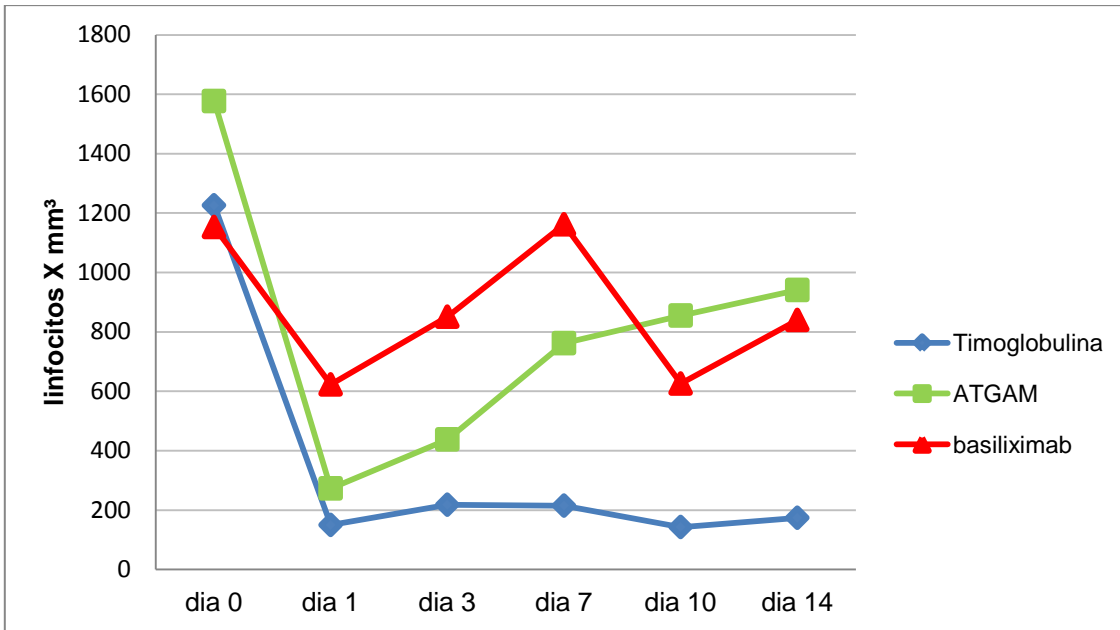


GRAFICO 4 Evolución del conteaje de plaquetas según el fármaco de inducción utilizado en pacientes trasplantados renales

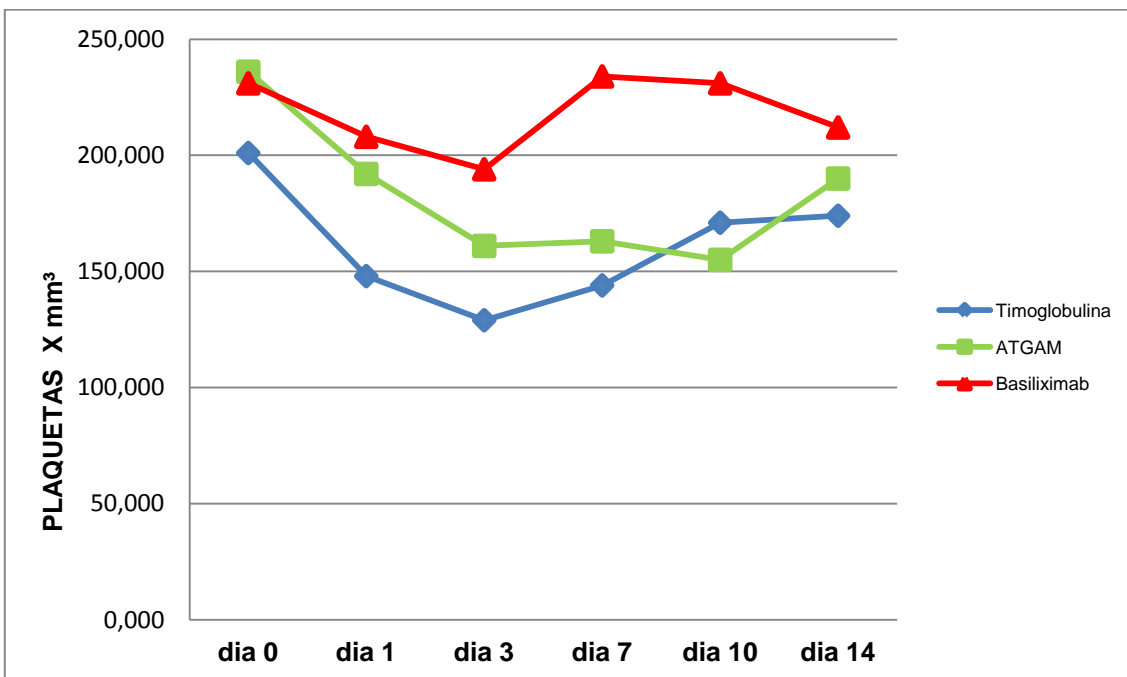


GRÁFICO 5

Sobrevida general del injerto en pacientes trasplantados renales

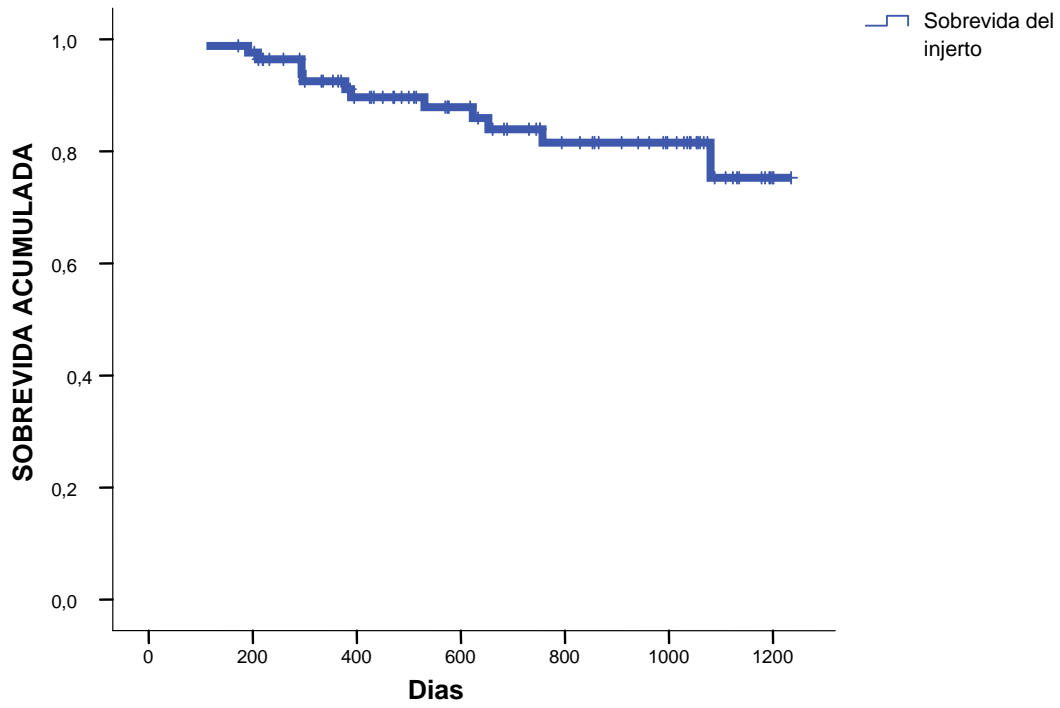


GRÁFICO 6

Sobrevida del injerto según fármaco de inducción utilizado en pacientes trasplantados renales periodo 2009-2011

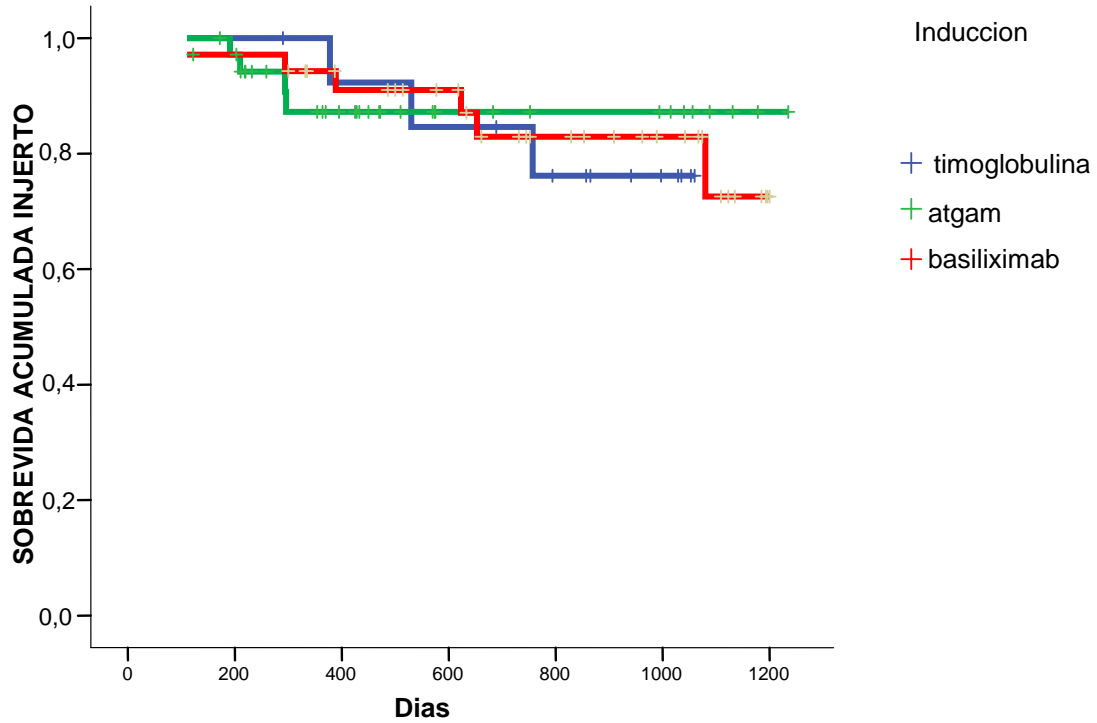


GRÁFICO 7

Sobrevida general de los pacientes trasplantados renales del hospital universitario de caracas 2009-2011

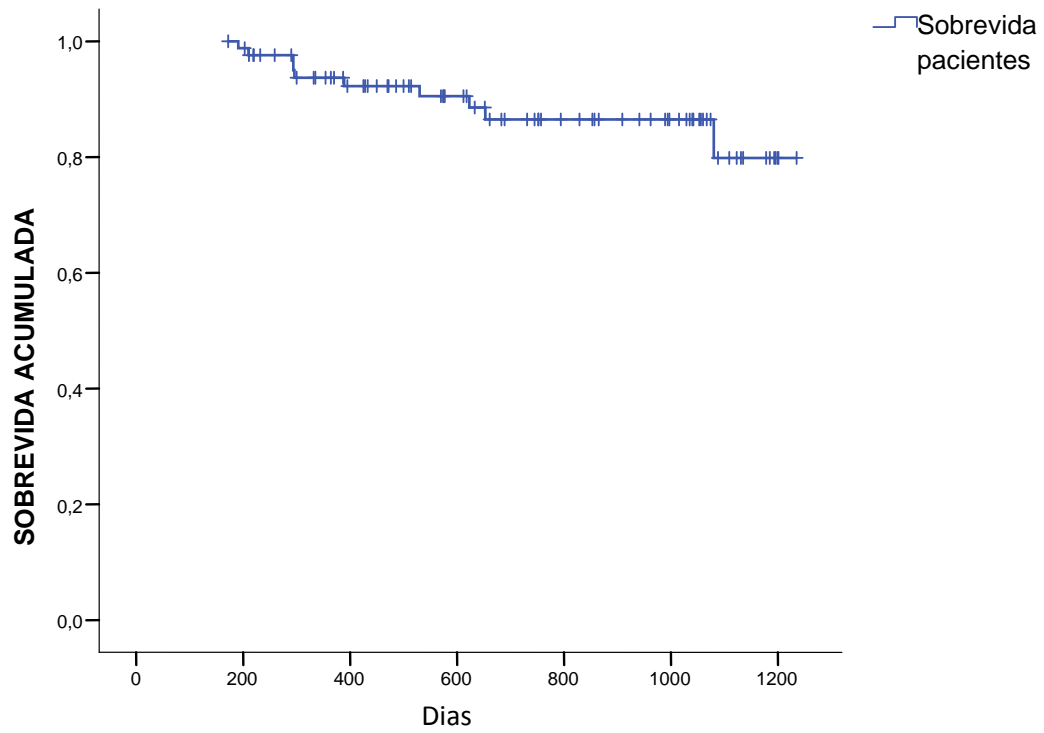
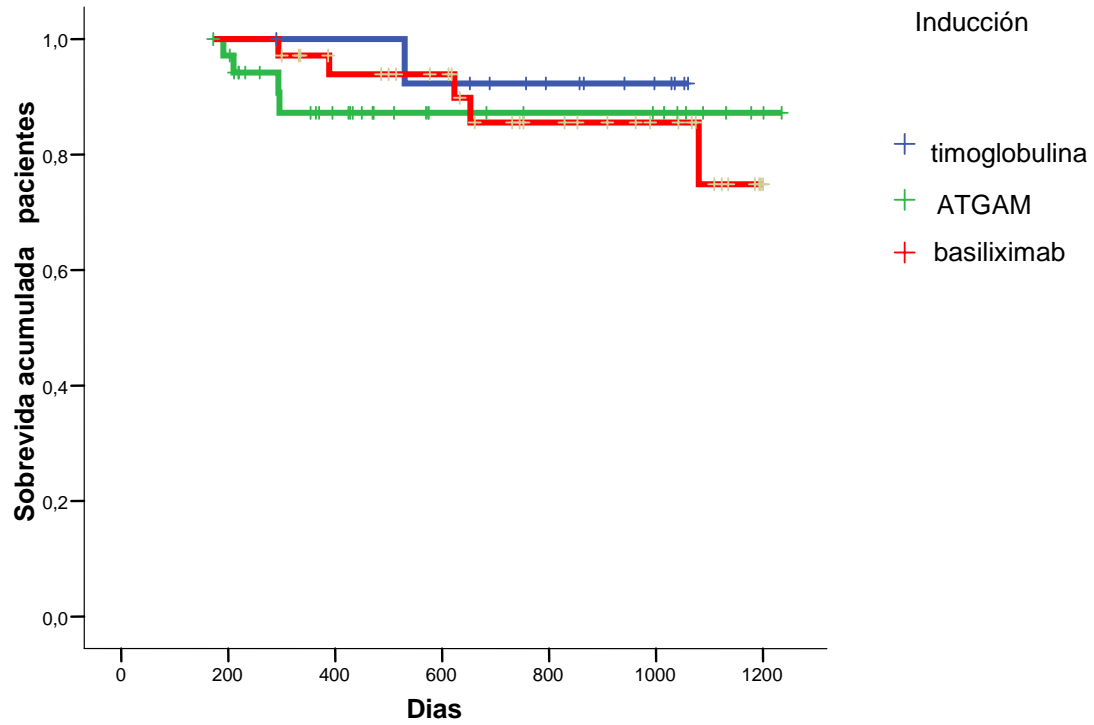


GRÁFICO 8

Sobrevida de los pacientes según fármaco de inducción en trasplantados renales



INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha de Trasplante				Nº Hist	
Sexo		Edad			
Inducción	TYM		Rescate	TYM	
	ATGAM			ATGAM	
	Basi			rtx	
Grupo sanguíneo					
Tiempo en diálisis			TRR	HD	Ambas
				DP	
Donante:		VR	VNR	Cad	
Riesgo Inmunológico					
PRA	<20	20-50	>51		
Causa de ERC	Desconocida	DM	Glom 1ra	DM	
	LES	Uropatías	Litiasis	ERPQ	
Retrasplante	si	no			
Isquemia	≤ 16 horas	17-24 hrs	≥25 hrs		
Rechazo agudo			Función del Injerto		
clínica	Humoral	Sin RA	FAI	DAI	
biopsia	Celular		FRI	FLI	
PARACLINICOS					
	1er día	3er día	7mo día	10mo día	día 14
Leucocitos					
Linfocitos					
Plaquetas					
	1a s	1m	6m	1 año	final de estudio
Creatinina					
TFG MDRD					
Infecciones			Causa de muerte		
T. respiratorio			Infecciosa		
T. Urinario			Cardiovascular		
H. Quirúrgica			Neoplásica		
Neoplasias		CMV	D	R	
si		pos			
no		neg			

CUADRO 1 Clasificación de los estadios de ERC (KDIGO)

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m ²)
----	Riesgo aumentado de ERC	≥ 60 con factores de riesgo*
1	Daño renal † con FG normal	≥ 90
2	Daño renal † con FG ligeramente disminuido	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	< 15 ó diálisis

FG, filtrado glomerular.

CUADRO 2 Factores de riesgo de progresión de ERC

	Definición	Ejemplos
Factores de susceptibilidad	Aumentan la susceptibilidad al daño renal	<ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada • Antecedentes familiares de ERC • Masa nefronal disminuida • Bajo peso al nacer
Factores de iniciación	Inician el daño renal en forma directa	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Hipertensión • Enfermedades autoinmunes • Infecciones sistémicas • Infecciones de las vías urinarias • Cálculos renales • Obstrucción de las vías urinarias inferiores • Efecto tóxico de las drogas
Factores de evolución	Causan el empeoramiento del daño renal y aceleran el deterioro de la función renal luego del inicio del daño renal	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de proteinuria • Presión arterial más alta • Control de glucemia deficiente • Tabaquismo