



Inmunosupresión de inducción en trasplante renal alogénico. Evaluación de resultados

Fernando Mauricio Aguirre Mendoza,* Armando Francisco González González,*
Pedro Paz Solís,* Andrés Fernando Bazán Borges,* Víctor Hugo Portilla Flores,* Fernando Ramírez Sáenz*

RESUMEN

Introducción. La inmunosupresión forma parte del manejo de todos los trasplantes renales; actualmente está cobrando fuerza la terapia inmunosupresora de inducción; sin embargo, no hay consenso acerca de los resultados de inducción y sobre los mejores esquemas de éstos. **Hipótesis.** El uso de inmunosupresión de inducción con Daclizumab mejora la supervivencia del injerto y disminuye la incidencia de rechazo agudo en los primeros tres meses; sin embargo, es posible que exista mayor incidencia de complicaciones. **Material y métodos.** Se revisaron los expedientes de los pacientes trasplantados entre enero del 2004 y agosto del 2007 en el Servicio de Trasplantes del Hospital Juárez de México recopilando: edad, sexo, si recibió o no inducción de inmunosupresión con anticuerpos monoclonales (Daclizumab), así como incidencia de rechazo agudo, pérdida del injerto y complicaciones durante los tres primeros meses. **Resultados.** Se obtuvieron 50 pacientes trasplantados, de los cuales se excluyó uno de ellos por falta de seguimiento, quedando 49: 15 del sexo femenino (30.6%) y 34 del sexo masculino (69.38%), de los cuales 12 (24.48%) recibieron inmunosupresión de inducción con anticuerpos monoclonales (Daclizumab) y 37 (75.5%) no la recibieron; ambos grupos recibieron la misma terapia de mantenimiento. En el grupo de Daclizumab no se presentaron episodios de rechazo agudo. De la pérdida del injerto hubo uno (8.3%) $P > 0.05$. Y en el rubro de complicaciones se presentaron tres (25%). En el grupo sin inducción, se presentaron cuatro (10.8%) episodios de rechazo agudo $P > 0.05$. De las pérdidas del injerto se presentaron nueve (24.32%) en los primeros tres meses $P > 0.05$. Y se presentaron 15 (40.5%) pacientes con complicaciones. **Conclusiones.** No hubo diferencia significativa en la presencia de rechazo agudo ni en la supervivencia cuando se compararon los grupos de inducción y no inducción. Las complicaciones fueron menos en el grupo de inducción.

Palabras clave: Inmunosupresión, anticuerpos monoclonales, inducción, rechazo agudo, pérdida del injerto, complicaciones.

ABSTRACT

Introduction. The immunosuppression takes part of management of all the kidney transplants; at present time the induction of immunosuppression therapy is a common treatment in this population; however there is not enough information about this issue. **Hypothesis.** The use of induction of immunosuppression with Daclizumab improves the survival of the graft and decreased the incidence of acute rejection in the first three months, however is possible that incidences of complications are higher. **Material and methods.** The files of the transplant patients were reviewed between January 2004 and August 2007 in the Transplant Service of the Hospital Juarez of Mexico. The next variables were included: age, sex, induction of immunosuppression with monoclonal antibodies (Daclizumab), incidence of acute rejection and complications during the first three months. **Results.** Fifty transplanted patients were included, one of them was eliminated by lost of the follow up: 15 were female sex (30.6%), and 34 were male sex (69.38%), 12 (24.48%) received induction of immunosuppression therapy with monoclonal antibodies (Daclizumab) and 37 (75.5%) did not received it; both groups received the same therapy of maintenance. In the group of Daclizumab not acute rejection were presented. There was one (8.3%) with lost of the graft. There were three (25%) complications. In the group without induction, they were presented four (10.8%) $P > 0.05$ acute rejection. There were nine (24.32%) lost of the graft in the first three months $P > 0.05$. The whole 15 (40.5%) patients had complications. **Conclusions.** There were not significant statistical differences between non induction group and induction group. The complications were lower in the induction group than not induction group.

Key words: Immunosuppression, monoclonal antibodies, induction, acute rejection, graft lost, complications.

* Servicio de Trasplante Renal, Hospital Juárez de México.

INTRODUCCIÓN

La introducción de trasplantes de órganos y tejidos a mediados del siglo XX confiere uno de los adelantos científicos y tecnológicos más importantes de las ciencias médicas. Sin embargo, también conlleva uno de los retos más difíciles de librar actualmente para la medicina contemporánea. El control de la respuesta inmunológica del huésped frente al injerto (alogénico), con el fin de que dicho injerto implantado cumpla con la función para lo cual fue trasplantado de otro organismo donador. Además de que cumpla dicha función en las mejores condiciones fisiológicas, el mayor tiempo posible y con los menores efectos secundarios posibles de dicha inmunosupresión.

Dicho tópico en la actualidad (la inmunosupresión) es motivo de mucha investigación por todas las especialidades que de manera multidisciplinaria intervienen en un trasplante alogénico.

Desde los inicios de los trasplantes de órganos hasta nuestros días no se ha logrado detener por completo la respuesta inmunológica del huésped al aloinjerto y por ello se han empleado múltiples fármacos inmunosupresores y en muy diversas combinaciones para la mejor aceptación del aloinjerto.

La inmunosupresión prescrita actualmente para un paciente receptor de trasplante renal la podemos clasificar de la siguiente manera:

- **Inmunosupresión de inducción:** Es la que se proporciona en el preoperatorio inmediato o durante la cirugía de trasplante.
- **Inmunosupresión de mantenimiento:** también denominada de prevención de rechazo agudo, se proporciona de manera permanente mientras el injerto renal tenga funcionalidad y tiene la finalidad de evitar rechazo agudo y evitar el daño crónico al injerto.
- **Inmunosupresión de rescate:** como su nombre lo indica se proporciona con el fin de detener el daño ocasionado en un injerto durante un episodio de rechazo agudo.

Con el fin de mejorar los resultados obtenidos actualmente en los equipos de trasplantes es necesario evaluar los protocolos de inmunosupresión utilizados, para establecer nuevos y mejores criterios de manejo en paciente receptor de un trasplante renal.

ANTECEDENTES

Se define como trasplante al implante de órganos, células o tejidos de un organismo a otro o en algunos

casos de un sitio del organismo a otro. Los trasplantes se pueden clasificar en función de su origen como:

- **Autólogos:** del mismo organismo de un sitio a otro.
- **Heterólogos:** de un organismo a otro y se pueden subdividir en:
 - a) Aloinjerto: entre dos individuos de la misma especie.
 - b) Xenoinjerto: entre dos individuos de distinta especie.
- **Isogénico:** entre dos individuos genéticamente idénticos (gemelos homocigóticos).

Podemos establecer los inicios del trasplante renal a comienzos del siglo XX con Ullmann y Decastello, quienes hicieron los primeros trasplantes entre perros en Viena (1902) y posteriormente Mathieu Jaboulay y Alexis Carrel, con los primeros xenotrasplantes en animales en Lyon (1906); después Serge Voronoy inicia los trasplantes renales en humanos colocándolos en el muslo del paciente en Kiev (1933). Desde entonces varios grupos de trasplantes continuaron haciendo los trasplantes de donador cadavérico con malos resultados debido a que no se administraba inmunosupresión, pero con varios adelantos en la técnica quirúrgica y vascular como destacan los grupos de Hamburger-Küss en París y el de Cerril-Home en Boston.

Posteriormente en 1952 en París, Michon-Hamburguer realizó el primer trasplante de riñón de madre a hijo, lo que supuso relevancia en aquel entonces del papel inmunológico del rechazo. Posteriormente en la mayoría de los grupos de trasplante el punto a investigar fue el trasplante entre gemelos, lo que comenzó a dar resultados en la década de los 60.

Los siguientes sucesos de importancia que beneficiaron el proceso de trasplante fue el descubrimiento de los procesos inmunológicos implicados.

El establecimiento del sistema ABO y Rh, como antígenos eritrocitarios de superficie y posteriormente el descubrimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) que inicia con Jean Dausset en París en 1958, quien describe el primer antígeno leucocitario de dicho sistema, que posteriormente establecería el sistema HLA (Human Leukocyte Antigen).

Una vez descubierta la respuesta inmunológica del receptor ante el injerto comenzaron los trabajos de Terasaky en Los Ángeles al identificar la magnitud de dicha respuesta inmunológica, así como establecer posibles compatibilidades.

El siguiente punto de importancia en la historia de los trasplantes fue la introducción de la inmunosupresión, con el objetivo de evitar dicho rechazo; los prime-



ros intentos realizándolos con irradiación corporal total del receptor con cobalto y en ocasiones únicamente del bazo y del injerto. Otras técnicas experimentadas fueron esplenectomía, timectomía, así como drenaje del conducto torácico. Aunque dichas prácticas mejoraron ocasionalmente la supervivencia de algún injerto, estaban plagadas de complicaciones y nunca dieron resultados aceptables.

No fue sino hasta la segunda parte de la década de los 50 cuando con el descubrimiento de la 6-mercaptopurina, que después sería sustituida por su derivado imidazólico la Azatioprina, y con el inicio de los esteroides como tratamiento inmunosupresor y en 1966 con el descubrimiento de la globulina antilinfocito.

En 1959 Molarreth y Gaulon describieron el “*Coma depase*”, (conocido posteriormente como muerte cerebral o encefálica), lo cual permitió cambios en la legislación mundial y con ello dar pauta a lo que iniciaría Guy Alexandre en Bruselas en 1963, con el primer trasplante de donante en muerte encefálica y con latido cardíaco.

Con el inicio de los esquemas de inmunosupresión, los resultados del trasplante renal alogénico tanto de donador vivo relacionado como de donador cadavérico mejoraron sus resultados y a la fecha se sigue investigando sobre este tema.

Actualmente hay múltiples fármacos inmunosupresores, con espectros distintos así como mecanismo de acción distinto, los cuales podemos clasificar del siguiente modo:

- **Esteroides**
- **Antimetabolitos:**
 - a) Azatioprina.
 - b) Mofetil Micofenolato o ácido micofenólico.
- **Anticalcineurínicos:**
 - c) Ciclosporina.
 - d) Tacrolimus.
- **Inhibidores de mTOR:**
 - e) Sirolimus.
 - f) Everolimus.
- **Anticuerpo S policlonales:**
 - g) Globulina antitimocítica (equina y de conejo).
 - h) Poliglobin.
- **Anticuerpo S monoclonales:**
 - i) OKT3.
 - j) Daclizumab.
 - k) Basiliximab.

Asimismo la manera de administrar dicha inmunosupresión y el momento en el que se debe administrar lo podemos clasificar en:

- Inmunosupresión de inducción.
- Inmunosupresión de mantenimiento.
- Inmunosupresión de rescate.

El inicio de la inmunosupresión en trasplante renal se administra en el preoperatorio inmediato, así como durante la cirugía antes de desclampar las anastomosis vasculares. Para dicho fin, los fármacos que han sido utilizados para inducción son:

- **Esteroides:** Metilprednisona.
- **Anticuerpos policlonales:** Globulina antitimocítica.
- **Anticuerpos monoclonales:**
 - a) OKT3.
 - b) Daclizumab.
 - c) Basiliximab.

La inmunosupresión de inducción comienza en la década de los 60 con el uso de la metilprednisona; sin embargo, no es hasta la década de los 90 cuando se populariza su uso con otros fármacos ya comentados y es cuando se comienza a analizar y obtener mejores resultados con algunos protocolos de inducción de inmunosupresión.

En los últimos 17 años ha variado de forma significativa el uso de diferentes regímenes de fármacos inductores de inmunosupresión.

En 1992, 91% de los pacientes trasplantados no recibían inducción con anticuerpos, antilinfocíticos;¹ desde 1992 hasta el 2001 su uso ha ido aumentando gradualmente y para el 2001 cerca de 60% de los pacientes trasplantados recibían como inducción algún preparado antilinfocítico.

El OKT3 fue el agente utilizado predominante hasta 1995 y posteriormente se potenció la utilización de globulina antitimocítica equina (ATGAM).

En 1998 fueron introducidos los anticuerpos antagonistas del receptor IL-2 (Daclizumab y Basiliximab) y desde entonces su uso ha ido extendiéndose.

La globulina antitimocítica de conejo (timoglobulina) fue introducida en 1999 y hasta entonces es el anticuerpo policlonal más utilizado.

Hay poca experiencia en cuanto a todos los fármacos inductores pero en algunos ensayos clínicos realizados ya se vislumbra que dan mejor pronóstico en algunos aspectos al paciente trasplantado.²

En 2003 un estudio multicéntrico, aleatorizado prospectivo, valoró la eficacia de timoglobulina vs basilixi-

mab en pacientes con alto riesgo inmunológico. A ambos grupos se les dio terapia de mantenimiento con esteroides, ciclosporina y con micofenolato, después de un año de seguimiento se observó menos proporción de rechazo agudo, así como menos pérdida del injerto en el grupo de timoglobulina.³

Knigth RJ y cols. analizaron en un estudio retrospectivo, basiliximab vs timoglobulina, también con elevado riesgo inmunológico y observaron una tasa significativamente más alta de rechazo agudo en aquellos con anticuerpos monoclonales, además la función renal a los 3, 6 y 12 meses resultó ser peor en el grupo de basiliximab.⁴ Estos resultados también han sido reproducidos por Brennan y cols.⁵

La eficacia de basiliximab vs timoglobulina también ha sido evaluada en pacientes de bajo riesgo inmunológico en 105 pacientes a un año de seguimiento. Ambas terapias de inducción resultaron ser similares en la incidencia de rechazo agudo y en la supervivencia del paciente. Sin embargo, los pacientes que recibieron timoglobulina desarrollaron más incidencia de efectos adversos, entre ellos destacaba el desarrollo de leucopenia e infección por CMV.⁶

En los pocos estudios realizados como meta-análisis cabe señalar uno del 2004 que incluyó 38 trabajos con alrededor de 5,000 pacientes, analizando la eficacia de los anticuerpos anti-IL2, sobre la pérdida del injerto y la aparición de rechazo agudo.⁷ Catorce ensayos clínicos incluían 2,410 pacientes comparando antagonistas de IL2 con placebo.^{7,8}

En los resultados se observó que en el grupo de IL2, presentaban menos rechazo agudo a los seis meses, pero la incidencia de pérdida del injerto era la misma en ambos grupos.^{7,8}

Como se puede observar, actualmente no existe un consenso claro acerca de la eficacia de la inmunosupresión de inducción y menos sobre qué tipo de inducción es más eficaz; sin embargo, cada vez más se está investigando sobre el tema dando resultados prometedores.^{9,10}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Evaluando los pacientes receptores de trasplante renal heterotópico en el Servicio de Trasplantes del Hospital Juárez de México y comparando a aquéllos que recibieron inmunosupresión de inducción con Daclizumab vs aquéllos que no recibieron inducción, nos preguntamos: ¿Influye de manera positiva la inmunosupresión de inducción en la incidencia de rechazo agudo, así como en la supervivencia del injerto y cuál es la incidencia de complicaciones?

OBJETIVOS

General

Evaluar los resultados positivos de la inmunosupresión de inducción en pacientes receptores de trasplante renal heterotópico en el Servicio de Trasplantes del Hospital Juárez de México en dos variables:

- Incidencia de rechazo agudo en los primeros tres meses.
- Supervivencia del injerto a los tres meses.

Específico

- Evaluar la incidencia de los efectos y complicaciones en los primeros tres meses y cuáles son más frecuentes.

HIPÓTESIS

El uso de inmunosupresión de inducción con Daclizumab mejora la supervivencia del injerto y disminuye la incidencia de rechazo agudo en los primeros tres meses; sin embargo, es posible que exista más incidencia de complicaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes de los pacientes receptores de trasplante renal heterotópico alogénico realizados entre enero del 2004 y agosto del 2007 en el Servicio de Trasplantes del Hospital Juárez de México, así como los registros del Servicio de Coordinación de donación, recaudando las siguientes variables: edad, sexo, si recibió o no inducción de inmunosupresión con anticuerpos monoclonales (Daclizumab), así como incidencia de rechazo agudo, pérdida del injerto y complicaciones durante los tres primeros meses (se dividieron en infecciosas y no infecciosas).

Tipo de estudio

Retrospectivo, observacional y transversal.

Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva para cada una de las variables de estudio, empleando proporciones, gráficos de barras, pastel, según aplique. Prueba de χ^2 y prueba de Fisher.

RESULTADOS

Se revisaron los registros del Servicio de Coordinación del Hospital Juárez de México y los expedientes de los pacientes receptores de trasplante renal heterotópico alo-

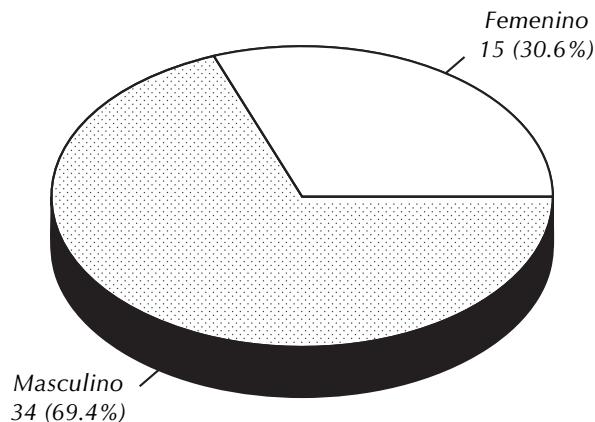


Figura 1. Datos demográficos: sexo.

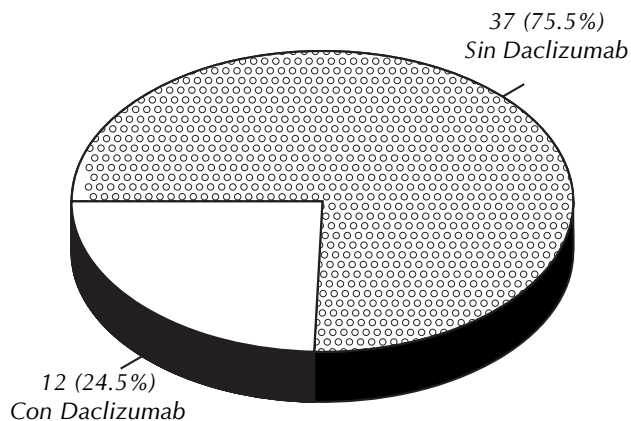


Figura 2. Tipo de inducción.

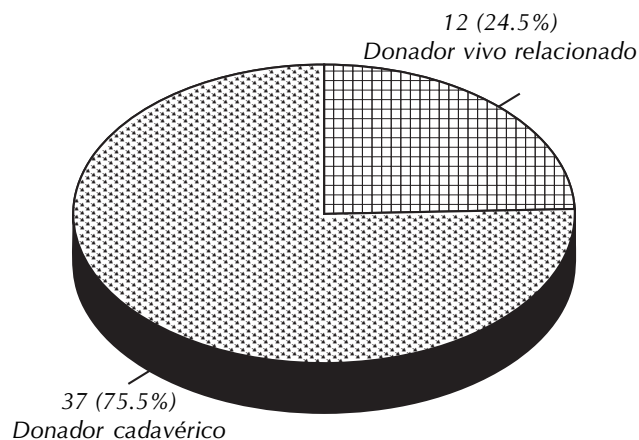


Figura 3. Tipo de donación.

génico, trasplantados entre enero del 2004 y agosto del 2007 en el Servicio de Trasplantes del Hospital Juárez de México. Obteniendo 50 pacientes trasplantados entre estas fechas, de los cuales se excluyó uno de ellos por pérdida del seguimiento, quedando 49 pacientes: 15 del sexo femenino (30.6%) y 34 del sexo masculino (69.4%) (Figura 1), de los cuales 12 (24.5%) recibieron inmunosupresión de inducción con anticuerpos monoclonales (Daclizumab) a dosis de 1 mg por Kg en una sola dosis durante el transoperatorio, y 37 (75.5%) no la recibieron (Figura 2), ambos grupos recibieron terapia inmunosupresora de mantenimiento a base de ciclosporina, Azatioprina y esteroides. De los cuales 12 (24.5%) recibieron trasplante de donador vivo relacionado y 37 (75.5%) de donación cadavérica (Figura 3).

En el grupo de Daclizumab no se presentaron episodios de rechazo agudo en los primeros tres meses (Figura 4). Con respecto a la supervivencia del injerto en los primeros tres meses, hubo una (8.3%) pérdida del mismo por defunción del paciente (secundario a fístula urinaria y sepsis) (Figura 5). Y en el rubro de complicaciones se presentaron tres (25%): dos (16.67%) pacientes con fístula y un (8.33%) paciente con leucopenia que ameritó manejo hospitalario.

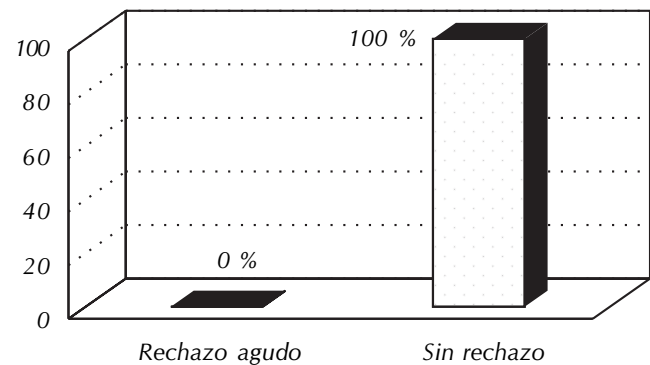


Figura 4. Porcentaje de rechazo. Grupo Daclizumab.

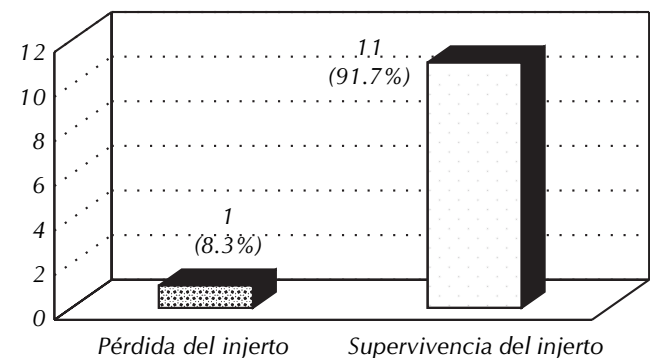


Figura 5. Pérdida del injerto. Grupo Daclizumab.

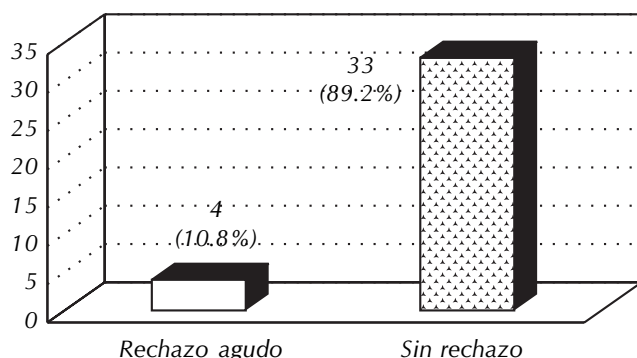


Figura 6. Porcentaje de rechazo agudo. Grupo sin inducción.

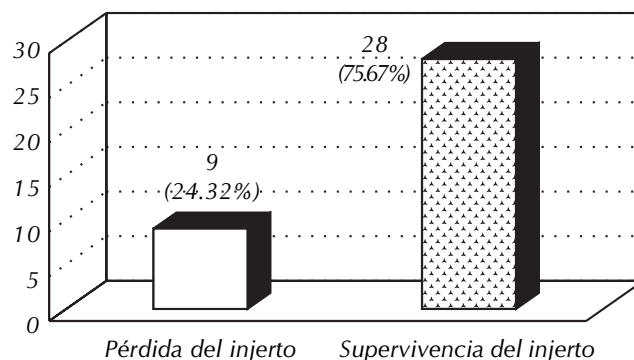


Figura 7. Pérdida del injerto. Grupo sin inducción.

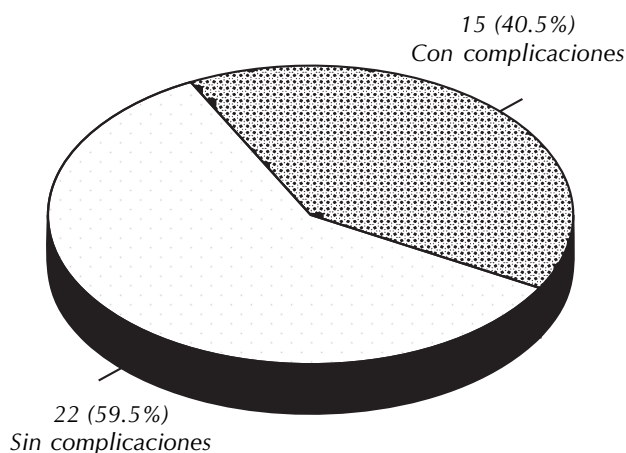


Figura 8. Complicaciones en el grupo sin inducción.

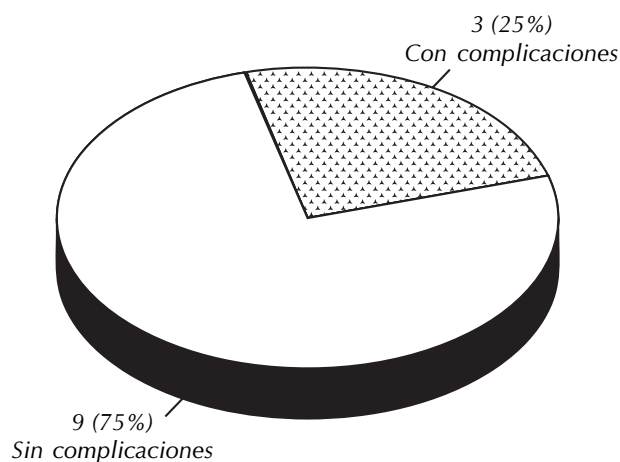


Figura 9. Complicaciones en el grupo con Daclizumab.

En el grupo sin inducción se presentaron cuatro (10.8%) episodios de rechazo agudo (Figura 6). Con respecto a pérdida del injerto se presentaron nueve (24.32%) en los primeros tres meses (Figura 7). Y en cuanto a complicaciones se presentaron 15 (40.5%) pacientes con complicaciones: seis (16.2%) con complicaciones infecciosas, seis (16.2%) con fístula urinaria, uno (2.7%) con necrosis tubular aguda, uno (2.7%) con estenosis de la anastomosis urétero-vesical y uno (2.7%) con reflujo vésico-ureteral (Figura 8).

DISCUSIÓN

Los datos de los pacientes de los expedientes revisados corresponden demográficamente a los que se reportan a nivel nacional. Predominando claramente el sexo masculino en los pacientes que se someten a cirugía de trasplante renal: 15 pacientes del sexo femenino (30.6%) contra 34 (69.4%) del sexo masculino (Figura 1).

Asimismo, aunque se observa numéricamente menor cantidad de pacientes con rechazo agudo en el grupo de Daclizumab y mayor supervivencia del injerto a tres meses, una vez analizados los datos estadísticamente no se encontró significancia estadística.

Con respecto a las complicaciones se presentaron tres (25%) en el grupo con Daclizumab contra 15 (40.5%) en el grupo que no recibió inducción (Figuras 8 y 9).

CONCLUSIONES

No es clara la diferencia concerniente a incidencia de rechazo agudo y la supervivencia del injerto en el grupo que recibió inmunosupresión de inducción con anticuerpos monoclonales. Sin embargo esto puede ser atribuible al tamaño de la muestra, así como al diseño del estudio, que fue retrospectivo observacional.

Las cifras obtenidas en este trabajo son similares a las reportadas en la literatura internacional con cifras para re-



chazo agudo entre 10 y 35%, con una supervivencia a los tres meses de 80-90% de los injertos. Sin embargo, no presenta correlación estadística con el uso o no de inducción con anticuerpos monoclonales.

Sin embargo, en el grupo de las complicaciones en el número global de ellas obtuvimos tres (25%) en el grupo con inducción y 15 (40.5%) en el grupo que no recibió inducción (Figuras 8 y 9). Aspecto contradictorio a la literatura internacional, ya que como se ha comentado la inmunosupresión de inducción conlleva mayores riesgos infecciosos y de cicatrización. En estos aspectos no se obtuvieron complicaciones infecciosas en el grupo de Daclizumab frente a seis (16.21%) en el grupo que no recibió inducción. Asimismo con respecto a las fístulas se obtuvieron dos (16%) en el grupo de inducción contra seis (16.21%) en el grupo sin inducción sin diferencia significativa.

Con respecto a la presencia o incidencia de complicaciones varias no está clara la participación de la inducción y la mayoría de las complicaciones podrían categorizarse como multifactoriales.

En conclusión es necesario realizar ensayos clínicos prospectivos bien controlados para determinar la posible participación de la inducción en el desarrollo de complicaciones infecciosas o problemas en la cicatrización y establecer adecuadamente su papel en la supervivencia del injerto y la incidencia de rechazo agudo.

REFERENCIAS

1. Pon FK, Dyksera DM, Merib RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 5: 843.
2. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1910-7.
3. Vella J, Brennan DE. Induction immunosuppressive therapy in renal transplantation. Up To Date 2006.
4. Knight RJ, Kerman RH, Schoenberg L, et al. The selective use of basiliximab versus thymoglobulin in combination with sirolimus for cadaveric renal transplant recipients at low risk versus high risk for delayed graft function. *Transplantation* 2004; 78: 904.
5. Brennan D, et al. Thymoglobulin versus basiliximab for prevention of acute rejection. *N Engl J Med* 2006.
6. Mourad G, Rostaing L, Legendre C, et al. Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renal transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2004; 78: 584.
7. Webster AC, Playford EG, Higgins G, et al. Interleukin w receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2004; 77: 166.
8. Kaufman DB, Shapiro R, Lucey MR, Cherikh WS, Bustami RM, Dyke DB. Immunosuppression: practice and trend. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl. 9): 38-53.
9. Vicenti F, Monaco A, Grinyó J, Kinkhabwala M, Roza A. Multicenter randomized prospective trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving basiliximab, cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2003; e: 306-11.
10. Vanrenterghern Y, Van Hooff JP, Squiffiet, Salmela K, Rigotti P, Jindal RM, et al. Minimization of immunosuppression therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2005; 5: 87-95.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Fernando Mauricio Aguirre Mendoza
Servicio de Trasplante Renal
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional 5160
Col. Magdalena de las Salinas
C.P. 07760, México, D.F.