



Artículo original

Vol. 4, Núm. 1 • Enero-Abril 2015
pp 7-12Recibido: 06-Feb-2015
Aceptado: 06-Mar-2015

Incidencia de rechazo y de infecciones en pacientes trasplantados de riñón de donador vivo relacionado y cadavérico utilizando dosis menor de 5 mg/kg de timoglobulina, en la terapia de inmunosupresión en el Centro Médico «Lic. Adolfo López Mateos» de Toluca

Tahitiana Abelina Zaragoza-Salas,* José Fernando Rogel-Rodríguez,*
Marcos Ojeda-Cervantes,* Alfredo Rachner-Chávez,* Rafael González-Toledo,*
Ana Lorena Noriega-Salas,* Marco Sinuhé Escalona-Delgado*

* Médicos adscritos al Servicio de Trasplantes, Centro Médico «Lic. Adolfo López Mateos» Toluca, Estado de México.

RESUMEN

Históricamente, se había utilizado sólo la inducción previa al trasplante renal con inhibidores de calcineurina, esteroides y antiproliferativos; sin embargo, el tiempo demostró que este manejo no era suficiente y que estos receptores de trasplante renal presentaban una tasa inaceptablemente alta de rechazos agudos y de infecciones. La inducción con globulina antitimocito (timoglobulina) en receptores de trasplante renal trae consigo una alta tasa de infecciones aunque menor rechazo, una dosis reducida puede ser segura y se espera que conlleve a una baja incidencia de rechazo agudo y complicaciones posteriores al trasplante utilizando dosis menores de 5 mg. En este estudio se describe la incidencia de rechazo del injerto renal y de infecciones oportunistas entre los pacientes trasplantados de riñón de donador vivo relacionado y de donador cadavérico, utilizando dosis menor de 5 mg de timoglobulina que se realizaron entre enero 2011 y noviembre 2014 con un seguimiento mayor a tres meses en el Centro Médico «Lic. Adolfo López Mateos» de Toluca.

Palabras clave: Dosis de inducción, rechazo de injerto. Infección oportunista, trasplante renal, timoglobulina.

ABSTRACT

In the past it was used induction only previous to renal transplant with calcineurin inhibitors, steroids and antiproliferative; However, over time it was shown that this management was not sufficient and that these kidney transplant recipients had an unacceptably high rate of acute rejection and infection. Thymocyte globulin (thymoglobulin) induction in renal transplant recipients brings a high rate of infections, although less rejection, a lower dose may be safe and is expected to lead to a lower incidence of acute rejection and complications after transplantation using doses under 5 mg. This study describes the incidence of renal graft rejection and opportunistic infections in patients with kidney transplant from related live donor and from cadaveric donor, using doses smaller than 5 mg of thymoglobulin that were implemented between January 2011 and November 2014 with monitoring for more than three months in the Centro Medico «Adolfo Lopez Mateos» of Toluca, Mexico.

Key words: Induction dose, graft rejection, opportunistic infection, renal transplantation, thymoglobulin.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, casi el 70% de los pacientes de trasplante renal en Estados Unidos reciben tratamiento de inducción con anticuerpos, bien sea policlonales como globulina antitimocítica (timoglobulina) o monoclonales como los inhibidores del receptor de IL-2 (basiliximab o daclizumab). TAILOR (*Thymoglobulin Antibody Immunosuppression in Living Donor Recipients*) es el registro más grande de un fármaco específico en trasplantes hasta la fecha, donde se valora la experiencia clínica con rATG (globulina antitimocito) en una cohorte grande de receptores de trasplante renal de donador vivo (DV). En este estudio, la dosis acumulativa media de rATG como inducción fue 5.29 mg/kg. Esto es consistente con la bibliografía reciente que informa resultados y perfil de seguridad similares, con una dosis total de 5 a 6 mg/kg en receptores. Observando tasas de rechazo agudo de 6.5% a los 6 y 12 meses de 8.3%. El objetivo de nuestro estudio es valorar los resultados clínicos relacionados con rTAG en receptores de donador vivo y de donador cadavérico utilizando dosis menor de 5 mg/kg de timoglobulina con base en lo ya descrito. Es posible el descenso intencional de la dosis con el tiempo para encontrar la dosis efectiva mínima que aún permita minimizar la inmunosupresión de mantenimiento. Las tasas de rechazo bajas al tiempo que se minimiza la inmunosupresión de mantenimiento son objetivos importantes de la inducción con timoglobulina. El esquema de mantenimiento utilizado es con tacrolimus, prednisona y ácido micofenólico. Reduciendo así los efectos adversos de los esteroides y mejorando la calidad de vida. La incidencia de infección reportada en el TAILOR fue del 4.2% secundario a citomegalovirus, el resto se presentaba libre de trastorno, por lo que haremos una comparación a la incidencia reportada en nuestro estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio analítico descriptivo de serie de casos que incluye a todos los pacientes sometidos a trasplante renal realizados entre enero de 2011 a noviembre de 2014 con un mínimo de seguimiento de tres meses, en el Centro Médico «Lic. Adolfo López Mateos», incluyendo a todos los pacientes con trasplante renal de donador vivo o cadavérico consecutivos que se realizaron en dicho periodo de tiempo con inducción de timoglobulina menor de 5 mg y seguimiento mayor a tres meses. Se excluyeron pacientes con trasplante renal que presentaron pérdida inmediata a la cirugía por

complicaciones técnicas, pacientes que se perdieron en el seguimiento, aquéllos que recibieron dosis de 5 mg o más de timoglobulina y pacientes con trasplante renal que recibieron otro tipo de inmunosupresión.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 72 receptores de trasplante renal, 44 receptores cadavéricos y 28 receptores vivos relacionados. Los pacientes excluidos de este análisis fueron 11 receptores cadavéricos y 15 de donador vivo en un total de 26, ya que no cumplían con los criterios de inclusión propuestos anteriormente, no presentaban inducción con timoglobulina y no contaban con el mínimo de tiempo de seguimiento (tres meses). La población final analizada consistió en 46 pacientes trasplantados, 33 receptores de cadáver y 13 de receptor de donador vivo. En todos los pacientes habían pasado más de tres meses de seguimiento después del trasplante cuando la captura se cerró en diciembre de 2014.

En el *cuadro 1* se muestran las características generales de la población receptora estudiada. De los 46 pacientes había un rango de edad entre los 19 y 45 años, representando un promedio de edad de 25.67 con una desviación estándar de 5.9, el 24% de la población es masculino y el 22% es femenino. El tiempo de diagnóstico de la enfermedad renal se encontraba entre los 6 y los 96 meses, con una media de 29 meses. En cuanto a la edad del paciente donador se encontraba desde la edad mínima de 20 años y como

Cuadro 1. Características de la población donante (n = 46).

Edad años media DE (rango)	36.6	12.4	(20-59)
Edad D. vivo media DE (rango)	(13) 22.4	4.1	(23-56)
Edad D. cadavérico media DE (rango)	(33) 26.9	6	(20-59)
Características de la población receptora (n = 46)			
Edad años media (DE) rango	25.6	(5.9)	19-45
Género masculino n (porcentaje)	24	(52.2)	
Género femenino n (porcentaje)	22	(47.8)	
Tiempo de Dx de la falla renal meses-mediana (rango)	29		(6-96)
Dosis de inducción de timoglobulina media (DE)	2.69		(1.0)
Tiempo de isquemia horas mediana (rango)	8.5		(1-23)
Tiempo de seguimiento meses mediana (rango)	9		(3-22)
Dosis de timoglobulina (mg/kg) media		Desviación estándar	Rango
Vivo 13	2.2	1.97	(1-4.5)
Cadavérico 33	2.8	1	(1-4.4)
PRA máximo I y II (desviación estándar) rango	(3.1)	0-18%	(3.7) 0-20%
ADE frecuencia (porcentaje)	5		(15.1)

PRA = Panel reactivo de anticuerpos; ADE = antígeno donador específico.

máximo 59 años, los donadores vivos en número de 13 tenía una media de 22.4 años con una desviación estándar de 4.1. En cuanto a los donadores cadavéricos representando 33 pacientes, tenía una media de 26.9 años con una desviación estándar de 6.

La dosis de timoglobulina que se utilizó en nuestra población de pacientes estudiados fue desde la cantidad mínima de 1.0 mg/kg hasta como dosis máxima de 4.4, teniendo como media una dosis de 2.6 con una desviación estándar de 1.

El tiempo de isquemia que presentaron los injertos fue desde una hora como mínimo hasta 23 horas como tiempo máximo. Una mediana de 8.5 horas. En el seguimiento de los pacientes del estudio tuvieron un mínimo de 3 meses y como máximo de 22 meses de seguimiento, una mediana de seguimiento de 9 meses.

La dosis de inducción recibida por nuestra población en estudio, los que recibieron trasplante de donador vivo tienen como media una dosis de 2.2 mg/kg con una desviación estándar de 1.97 y en los de donador cadavérico tienen una media de 2.8 mg/kg con una desviación estándar de 1; no existiendo diferencia significativa entre los dos grupos. Las razones más frecuentes para la modificación de la dosis fueron la leucopenia y trombocitopenia. La incidencia de rechazo celular se presentó en aquellos pacientes que recibieron un trasplante de donador cadavérico en un 3%. Al igual que el rechazo celular. La incidencia de rechazo humoral se vio en aquellos con trasplante de origen cadavérico hasta en un 12.1% (*Cuadro 2*).

Cuadro 2. Rechazo agudo.

Tipo de donador	Cellular	Humoral
Vivo	0	0
Cadavérico	1	4
Porcentaje	3%	12.1%

Pérdida del injerto		
Tipo de donador	Frecuencia	Porcentaje
Vivo	0	0
Cadavérico	4	12.1

Causas de la pérdida del injerto de donador cadavérico		
Origen de la pérdida	Frecuencia	Porcentaje
Infección	2	6
Inmunológico	1	3
Por otra causa	1	3

Los datos sólo incluyen el periodo de seguimiento.

La incidencia y gravedad del rechazo se informó por biopsia teniendo uno de ellos pérdida del injerto por esta causa.

La incidencia de infección oportunista se describe en un 15.3% en aquellos que recibieron trasplante de donador vivo y de un 15.1% aquellos de donador cadavérico, no existiendo diferencia significativa entre ambos grupos (*Cuadro 3*). Todos los pacientes recibieron profilaxis antiviral con valganciclovir. Los tipos de infección que se presentaron en nuestros grupos de estudio, así como el porcentaje que representa cada uno. Las infecciones virales fueron las más prevalentes, vemos así que en los pacientes con trasplante de donador vivo tuvieron en igual incidencia infección por poliomavirus y parvovirus, en un 7.6%. En los de origen cadavérico, al igual que en el grupo anterior, se presentó infección por poliomavirus este en un 3%, al igual que las infecciones bacterianas y micóticas.

Existe una incidencia mayor de retraso en la función del injerto en aquellos pacientes que recibieron trasplante de donador cadavérico, con una frecuencia de cinco pacientes representado el 15.1%. La pérdida del injerto se presentó en cuatro pacientes y éstos fueron dentro del grupo que recibieron trasplante de donador cadavérico en un 12.1%. Las causas de las pérdidas de los injertos se describen en el *cuadro 3*. Dos pérdidas fueron por infección, una por un aneurisma micótico de la arteria iliaca externa y el otro por sepsis, la tercera pérdida fue de origen inmunológico, un rechazo de tipo humoral y la cuarta pérdida fue por

Cuadro 3. Complicaciones infecciosas.

Tipo de donador	Frecuencia	Porcentaje
Vivo	2	15.3
Cadavérico	5	15.1

Tipo de infección			
	Tipo de infección	Frecuencia	Porcentaje
Vivo	Poliomavirus	1	7.6
	Parvovirus	1	7.6
	Infección del sitio quirúrgico	1	3
Cadavérico	Aneurisma micótico de la arteria iliaca externa	1	3
	Poliomavirus	1	3
	Sepsis	1	3
	Citomegalovirus	1	3
	Total	7	

Los datos sólo incluyen los episodios informados en el periodo de seguimiento.

otra causa diferente (una recidiva de glomerulonefritis colapsante).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio describe la experiencia clínica con timoglobulina en un grupo de pacientes con trasplante renal de donador vivo y donador cadavérico en el periodo de inclusión. El registro capturó datos que se utilizan en la misma plataforma que usa TAILOR para la recopilación de datos específicos. Estos datos permiten la comprensión completa de cómo usar timoglobulina en la clínica, mientras que los datos de resultados adicionales permitieron examinar más de cerca los riesgos infecciosos y los resultados de rechazo vinculados con timoglobulina en una población con trasplante de donador vivo y cadavérico. El estudio aportó grandes beneficios de la población existente al momento, al tiempo que permitió un análisis más refinado. Como en la mayoría de los análisis, existe un sesgo de selección inherente. Hubo un mayor número de donadores cadavéricos (71.1%) en la población. El impacto real de la inducción con timoglobulina se evalúa en los resultados clínicos a menudo después del trasplante como respuesta al rechazo o a la función tardía del trasplante.

La dosis acumulativa media de timoglobulina como inducción fue de 2.2 mg/kg en aquéllos que recibieron trasplante de donador vivo y de 2.8 mg/kg en donador cadavérico. Esto es consistente con la bibliografía reciente que informa resultados y perfil de seguridad similares, con una dosis total de 5 a 6 mg/kg en receptores de donador vivo. Durante el curso del registro, los autores observaron un descenso en la dosis media de timoglobulina. No se conoce la causa del declive, pero quizá se relacione con que un porcentaje de pacientes no recibió el curso completo por el acortamiento de la hospitalización inicial o por un creciente deseo por contener los costos de la compra de fármacos. También es posible que el descenso de la dosis fuera resultado de una titulación intencional de la dosis con el tiempo para encontrar la dosis efectiva mínima que aún permite minimizar la inmunosupresión de mantenimiento. En nuestro estudio se disminuyó la dosis de timoglobulina basados en la dosis respuesta por los controles de biometría es decir los pacientes que recibieron una dosis menor fue debido a la presencia de leucopenia severa. Un objetivo importante de nuestro estudio es valorar los resultados clínicos relacionados con timoglobulina en receptores de donador vivo, una población

casi siempre considerada con menor riesgo sobre los receptores de donador cadavérico considerada con mayor riesgo y sobre la que hay mucha bibliografía pero con resultados diversos. Los datos de largo y corto plazo en los 46 receptores de trasplante mostraron en general, que la timoglobulina es segura y no se relaciona con complicaciones posteriores al trasplante. En general, la supervivencia del injerto fue del 100% en el receptor de donador vivo y de 87.8% en el receptor de donador cadavérico. Consistente con los estudios previos, que informan tasas de rechazo cercanas a 10% con timoglobulina, aquí se informa que la inducción con timoglobulina se relaciona con tasas bajas de rechazo, a pesar del uso preferencial en el grupo de alto riesgo, como los receptores de un donador cadavérico. Entre los pacientes incluidos en el estudio, las tasas de rechazo agudo celular en receptores de donador vivo y cadavérico fueron del 7.6 y 3%, respectivamente. La tasa de rechazo humoral de receptor vivo y cadavérico fue de 0 y 12.1% respectivamente, la mayoría informados como de gravedad leve. Algunos autores documentaron una baja incidencia y gravedad de rechazo en relación con timoglobulina en una población con trasplante de donador vivo, lo que apoya la idea de que los costos de adquisición del fármaco podrían contrarrestar con la reducción en costos financieros y clínicos vinculados con el diagnóstico y tratamiento de un menor número de episodios menos graves de rechazo, como se describió antes.

Cada vez se adoptan más los protocolos para minimización de esteroides como práctica común en muchos centros de trasplante. El mantenimiento de las tasas de rechazo bajas al tiempo que se minimiza la inmunosupresión de mantenimiento son objetivos importantes de la inducción con timoglobulina. En nuestro estudio, todos los pacientes tomaban esteroides al salir del hospital. Se encontró que la supervivencia del paciente, del injerto y la supervivencia sin rechazo eran similares entre los sujetos que recibían y los que no recibían esteroides al salir del hospital. La información más detallada sobre la inmunosupresión de mantenimiento, la profilaxis antiviral, episodios de rechazo y eventos adversos mejoraron la comprensión de los patrones de práctica y los resultados clínicos relacionados con el uso de timoglobulina.

Al momento del egreso, la mayoría tomaba tacrolimus, ácido micofenólico y prednisona como terapia de mantenimiento. Hubo solamente la presentación de un rechazo grave de tipo humoral en receptor de donador cadavérico que llevo a la pérdida del injerto.

La supervivencia real de paciente fue del 100%.

No hubo una relación aparente con la dosis de timoglobulina para inducción y el desarrollo de infecciones oportunistas. Los pacientes recibieron profilaxis con valganciclovir por lo que, de acuerdo a la literatura, no hay diferencias en la incidencia de infecciones a los que no la recibieron. Sin embargo una de las infecciones más graves que se presentó (aneurisma miocótico de la arteria iliaca externa), terminó en pérdida del injerto.

CONCLUSIONES

El tratamiento con timoglobulina a dosis menor de 5 mg/kg está asociado de forma significativa a menor incidencia de rechazo agudo entre los pacientes trasplantados de riñón tanto de donador vivo relacionado como de donador cadavérico. No existe asociación en la incidencia de complicaciones no infecciosas entre los pacientes trasplantados y la diferencia en la incidencia de rechazo entre los pacientes receptores de donadores vivos relacionados y cadavéricos radica en que los últimos se consideran un grupo de alto riesgo. No existe diferencia en la incidencia de infecciones tanto en los pacientes trasplantados con injerto de donador vivo y de donador cadavérico y está asociado a la disminución de la presentación de infecciones oportunistas. Existe mejor supervivencia del injerto renal y mejor supervivencia del paciente.

AGRADECIMIENTOS

Al cirujano en trasplantes Marco Sinuhé Escalona Delgado, Jefe de Servicio de Trasplantes del Centro Médico «Lic. Adolfo López Mateos» por la dirección del estudio y el apoyo demostrado.

A los médicos del Servicio de Nefrología por la recopilación en hojas ordenadas de las analíticas anuales.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Fishman JA. Infections in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2601-2614.
2. Cuellar-Rodríguez J, Sierra-Madero JG. Infections in solid organ transplant recipients. *Rev Invest Clin*. 2005; 57: 368-380.
3. Vázquez ME. Patología crónica del injerto renal, *Nefrología* 2008; 28 (4) 373-380.
4. Grinyó JM, Saval N, Campistol JM; ICEBERG STUDY group. Clinical assessment and determinants of chronic allograft nephropathy in maintenance renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26 (11): 3750-3755.
5. Snow AL, Krams SM, Martinez OM. Epstein-Barr virus can protect latently infected B cell lymphomas from FASL/TRAIL-induced apoptosis. *Am J Transplant*. 2004; 4 (Suppl. 8): 511, abstr 1289.
6. Melk A, Schmidt BM, Braun H et al. Effects of donor age and cell senescence on kidney allograft survival. *Am J Transplant*. 2009; 9 (1): 114-123.
7. Bestard O, Campistol JM, Morales JM, Sánchez-Fructuoso A, Cabello M y cols. Avances en la inmunosupresión para el trasplante renal. Nuevas estrategias para preservar la función renal y reducir el riesgo cardiovascular. *Nefrología*. 2012; 32 (3): 374-84. doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Jan.11176
8. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA et al. Nomenclature for Factors of the HLA System, 2004. *Hum Immunol*. 2005; 66: 571-636.
9. Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Mauiyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D et al. Acute humoral rejection in renal allograft recipients: incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation*. 2001; 71: 652-658.
10. Martín-Dávila P, Blanes M, Fortuna A. Inmunosupresión e infección en el paciente trasplantado. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25 (2): 143-154.
11. Moll S, Pascual M. Humoral rejection of organ allografts. *Am J Transplant*. 2005; 5: 2611-2618.
12. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*. 2008; 8: 753-760.
13. Hernández D, González-Posada JM. Evidencias en la inmunosupresión de mantenimiento en el trasplante renal. *Nefrología*. 2005; 25 (4): 369-380.
14. Dharmadharka V, Caillard S, Agodoa L. Infection frequency and profile in different age groups of kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2006; 81: 1662-1667.
15. Fellstrom B. Nonimmune risk factors for chronic renal allograft dysfunction [Review]. *Transplantation*. 2001; 71 (11 Suppl): S10-6.
16. Moreno A, Vilardell J. Infecciones oportunistas en pacientes con trasplante renal. *Nefrología*. 1996; 16: 291-306.
17. Qureshi F, Rabb H, Kasiske BL. Silent acute rejection during prolonged delayed graft function reduces kidney allograft survival. *Transplantation*. 2002; 74: 1400-1404.
18. Cofan F, Torregrosa JV. Manejo clínico del paciente trasplantado renal de donante vivo. *Arch Esp Urol*. 2005; 58 (6): 531-536.
19. Mosquera RJM, Vázquez ME. Criterios diagnósticos de rechazo mediado por anticuerpos en el trasplante renal. *Nefrología*. 2011; 31 (4): 382-391.
20. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Eng J Med*. 2003; 349: 2326-2333.
21. Kidney Disease Improving Global Outcomes, (KDIGO), Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 Suppl 3: S1-155.
22. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med*. 2002; 346: 580-590.
23. Tomasoni S, Remuzzi G, Benigni A. Allograft rejection: acute and chronic studies. *Contrib Nephrol*. 2008; 159: 122-134.
24. Kable T, Alcaraz A, Budde K, Humke U, Karam G, Lucan M et al. Guía clínica sobre el trasplante renal, European Association of Urology 2010. [revisado el 25 de junio del 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20163910>
25. Morton RL, Howard K, Webster AC, Wong G. The cost-effectiveness of induction immunosuppression in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24 (7): 2258-2269.

26. Alberú J y cols. Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales. *Rev Invest Clin.* 2005; 57 (2): 213-224.
27. Oppenheimer AM. Individualización de la inmunosupresión en el rechazo agudo. *Nefrología.* 2009; 29 (Sup. Ext. 2): 4-9.
28. McTaggart RA, Gottlieb D, Brooks J et al. sirolimus prolongs recovery from delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant.* 2003; 3 (4): 416-423.
29. Reimer J, Rensing A, Haasen C, Philipp T, Pietruck F, Franke GH. The impact of living-related kidney transplantation on the donor's life. *Transplantation.* 2006; 81 (9): 1268-1273.
30. Andres K, Budde K, Clavien PA, Becker T, Kessler M, Pisarski P et al. A randomized trial comparing renal function in older kidney transplant patients following delayed versus immediate tacrolimus administration. *Transplantation.* 2009; 88 (9): 1101-1118.
31. Sis B, Mengel M, Hass M, Colvin RB, Haloran PF, Racusen LC et al. Banff 09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation off Banff Working Group. *Am J Transplant.* 2010; 10 (3): 464-471.
32. Cabello BR, Quicios DC, López ML, Simón RC, Charry GP, González EC. Estudio del candidato a trasplante renal: evaluación médica, urológica y oncológica. *Archivos Españoles de Urología*, vol. 2011; 64 (5): 441-460.
33. Alberú J y cols. Virus, inmunosupresión y el receptor de trasplante renal. *Rev Invest Clin.* 2005; 57 (4): 582-595.
34. Valujskikh A, Li XC. Frontiers in nephrology: T cell memory as a barrier to transplant tolerance. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18 (8): 2252-2261.
35. Kovarik JM, Tedesco H, Pascual J, Civati G, Bizot MN, Geissler J et al. Everolimus therapeutic concentration range defined from a prospective trial with reduced-exposure cyclosporine in de novo kidney transplantation. *Ther Drug Monit.* 2004; 26: 499-505.
36. Pérez RA, Mármol SA, Pérez JC, de Prado V, Fong BA, Fernández-Vega GS. Rechazo agudo subclínico en el paciente con trasplante renal. *Nefrología.* 2008; 101: 203.
37. Muthukumar T, Dadhania D, Ding R. Messenger RNA for FOXP3 in the urine of Renal-allograft recipient. *N Eng J Med.* 2005; 353: 2342-2351.
38. Hernández D, Miquel R, Porrini E, Fernández A, González-Posada JM, Torres A. Randomized controlled study comparing reduced calcineurin inhibitors exposure versus standard cyclosporine-based immunosuppression. *Transplantation.* 2007; 84: 706-714.
39. Choi BS, Shin SJ. Clinical significance of an early protocol biopsy in living-donor renal transplantation: ten-year experience at a single center. *Am J Transplant.* 2005; 5: 1354-1360.
40. Hartmann A, Sagedal S, Hjeltnes J. The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2006; 82: S15-S17.
41. Tanabe K. Japanese experience of ABO-incompatible living kidney transplantation. *Transplantation.* 2007; 84: S4-S7.
42. Fuggle SV, Allen JE, Johnson RJ, Collett D, Mason PD, et al. Kidney Advisory Group of NHS Blood and Transplant. Factors affecting graft and patient survival after live donor kidney transplantation in the UK. *Transplantation.* 2010; 89: 694-701.
43. Sádaba B. Monitoring and secondary effects of immunosuppressants in the transplant. *An Sist. Sanit Navar.* 2006; 29 (Supl 2): 207-218.
44. Guirado L, Vela E, Clèries M, Díaz JM, Facundo C, García-Maset R y Registro de enfermos renales de Cataluña (RMRC). ¿Por qué el trasplante renal de donante vivo da mejores resultados que el trasplante renal de donante cadáver? *Nefrología.* 2008; 28 (2): 159-167.

Correspondencia:

Tahitiana Abelina Zaragoza-Salas

Calle Tlatelolco Núm. 633,
Col. Guadalupe, 58140, Morelia, Michoacán,
México.

Tel: 045 722 18 222 04

E-mail: tayzarasalas@hotmail.com