

Efecto de la inducción en receptores de trasplante renal donador cadáver de injertos pareados: función inmediata, rechazo e infecciones

Manuel Ignacio Ortega-Molina,* Armando Contreras-Morales,* José Trejo-Bellido,†
Abel Orozco-Mosqueda,† Joel Máximo Soel-Encalada†

Antecedentes: La terapia de inducción en trasplante renal reduce la frecuencia de rechazo agudo y función retardada del injerto después del trasplante. Puede ser mediante un agente depletor de linfocitos o un antagonista de los receptores de interleucina-2 (IL2-RA) iniciando antes, al momento o justo inmediatamente después del trasplante. El objetivo de la terapia de inducción es depletar o modular la respuesta de las células T al momento de la presentación del antígeno. Los pacientes con función retardada del injerto tienen mayor riesgo de rechazo agudo y la supervivencia del injerto es superior en pacientes que no muestran función retardada del injerto o rechazo agudo comparado con quienes mostraron alguno o ambos. La función retardada del injerto (FRI) y el rechazo agudo constituyen dos de las principales complicaciones a corto plazo del trasplante renal y tienen gran impacto en la supervivencia del injerto a corto y largo plazo. Hay varias definiciones de FRI, la más aceptada es: la necesidad de diálisis dentro de los primeros siete días después del trasplante. Su incidencia es de 2 a 29% en los trasplantes de donante fallecido. Otras definiciones no tan ampliamente utilizadas son: la existencia de oligoanuria (< 500 mL/día), o que la creatinina sérica incrementalmente permanezca sin cambios o disminuya < 30% para el día siete postrasplante. La función lenta del injerto se define como la falta de disminución de la creatinina sérica en las primeras 24 ho-

ras, pero sin necesidad de diálisis. Se han identificado factores de riesgo de supervivencia del injerto renal en receptores de donante fallecido durante el primer año del trasplante. Éstos incluyen la sensibilización previa con > 50% de la reactividad del panel (PRA); la presencia de la función retardada del injerto; el número y la gravedad de los episodios de rechazo; segundo o tercer trasplante; la edad del donante < 5 o > 60 años; y la disfunción del injerto con altas concentraciones de creatinina plasmática (> 2 mg/dL [176 micromoles/L]). Las infecciones son la principal causa de morbilidad y mortalidad en el periodo postrasplante, ya que más de 80% de los postrasplantados sufre al menos un episodio de infección en el primer año. La infección y disfunción del injerto como causa de rechazo están estrechamente relacionadas entre sí a través del uso de la terapia inmunosupresora. El nivel de inmunosupresión general utilizado para la terapia de inducción, la terapia de mantenimiento y el tratamiento de episodios de rechazo agudo son los principales factores de riesgo de infección después del trasplante. Además, los patrones de las infecciones oportunistas después del trasplante han sido alterados por la profilaxis rutinaria antimicrobiana para *Pneumocystis carinii* (también llamado *P. jirovecii*) y el citomegalovirus (CMV). Infecciones tempranas postrasplante: en el primer mes después del trasplante, las infecciones quirúrgicas postoperatorias habituales, parecidas a

* CPAEM Trasplante Renal.
† Cirugía Trasplantes.

las observadas en pacientes no inmunodeprimidos sometidos a procedimientos quirúrgicos similares, son las más comunes. Los ejemplos incluyen organismos, bacterias u hongos causantes de infección de la herida, neumonía bacteriana e infecciones bacterianas o fúngicas relacionadas con catéteres de diálisis peritoneal o urinarias o líneas venosas centrales. En el periodo comprendido entre uno y seis meses después del trasplante, las infecciones con virus inmunomoduladores, especialmente el citomegalovirus (CMV), son las más importantes. Además de los síndromes clínicos inducidos por estos virus, sus propiedades inmunomoduladoras predisponen a infecciones oportunistas con organismos tales como *P. jirovecii*, *Listeria monocytogenes* y *Aspergillus fumigatus*. Otras infecciones que ocurren comúnmente durante este periodo incluyen la hepatitis, herpes simple, herpes zóster, *Mycobacterium tuberculosis* y el virus de Epstein-Barr (EBV) que puede ser complicado por el desarrollo de los trastornos linfoproliferativos y la recurrencia o recaída de las infecciones del tracto urinario. Infecciones postrasplante (tardías): la mayoría de los pacientes en el último periodo postrasplante (más de seis meses después del trasplante) tienen la función del injerto estable y se mantienen en tratamiento inmunosupresor mínimo. La infección en la mayoría de estos pacientes es por lo general similar a la observada en la población general (gripe, neumonía neumocócica, infecciones del tracto urinario benignos, etc.). Sin embargo, de 10 a 15% de los pacientes aproximadamente tiene infecciones virales crónicas que llegan a ser clínicamente evidentes en este lapso. Los ejemplos incluyen citomegalovirus (CMV) coriorretinitis, trastornos linfoproliferativos debido al virus de Epstein-Barr (EBV), hepatitis crónica y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida clínica (SIDA).

Justificación: La terapia de inducción reduce la frecuencia del rechazo agudo y del retraso en la función del injerto en el trasplante renal. El basiliximab y la timoglobulina son los agentes más utilizados para efectuar la inducción. El manejo con timoglobulina o basiliximab puede considerarse equivalente e intercambiable, ya que su uso va en relación con la experiencia obtenida por diferentes grupos de trasplantes. Existe evidencia de que en pacientes con riesgo inmunológico variable el uso de agentes depletores de linfocitos comparado contra IL2-RA reduce la incidencia de rechazo agudo, pero aumenta los riesgos de infecciones y malignidad. De esta evidencia se recomienda el uso de terapia de inducción con un agente biológico como parte del tratamiento inmunosupresor inicial en los pacientes receptores de trasplante renal y se recomienda que un agente IL2-RA sea la primera línea de terapia de inducción. El estudio TAILOR (*Thymoglobulin Antibody Immunosuppression in Living Donor Recipients*) es el registro más grande hasta la fecha de un fármaco específico en

trasplantes en el que se valora la experiencia clínica con rATG (globulina antitimocito) en una cohorte grande de receptores de trasplante renal de donador vivo. El Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío está dentro de los tres primeros hospitales que realizan trasplante renal procedente de donante fallecido según reporte de estadísticas del Centro Nacional de Trasplantes de México. No existen muchos reportes de estudios que valoren la experiencia con inductores de inmunosupresión en receptores de donaciones cadavéricas, por lo que es importante realizar un registro y reporte de evolución y experiencia con los inductores utilizados en este hospital, además de determinar el mejor inductor y especificar las indicaciones de cada uno de acuerdo con nuestra población. **Objetivo:** *Objetivo general:* comparar el efecto de la inducción con timoglobulina y basiliximab en receptores de trasplante renal donador cadáver de injertos pareados: función inmediata, rechazo e infecciones. *Objetivos específicos:* comparar frecuencia de función inmediata del injerto en los pacientes que tienen inducción con timoglobulina y basiliximab, receptores de trasplante renal donador cadáver de injertos pareados. Comparar la frecuencia de rechazo de injerto en los pacientes que tienen inducción con timoglobulina y basiliximab, receptores de trasplante renal donador cadáver de injertos pareados. Comparar la frecuencia de infecciones en los pacientes que tienen inducción con timoglobulina y basiliximab, receptores de trasplante renal donador cadáver de injertos pareados.

Material y métodos: Estudio comparativo y retrospectivo. Se incluyeron 46 pacientes con trasplante renal procedente de donador cadáver, de enero de 2014 a junio de 2015. Los grupos fueron pareados por donante. La dosis de basiliximab fue de 20 mg días 0 y 4. La dosis total de timoglobulina fue de 3.5-4 mg/kg. Se analizaron variables de edad, sexo, tipo de función del injerto, presencia de infección en el postquirúrgico aplicando estadística descriptiva a todas las variables y para las comparaciones se utilizó T de Student o U de Mann Whitney para las variables numéricas de acuerdo con su distribución normal o no normal respectivamente y se usó χ^2 y prueba exacta de Fisher para las variables nominales. Se considerará significativo un valor de p menor de 0.05 tomando en cuenta intervalos de confianza de 95%. Se aplicará el programa de análisis estadístico NCSS. **Resultados:** Se incluyeron 46 pacientes, se formaron grupos pareados por donante, 23 en el grupo de basiliximab y 23 en el grupo de timoglobulina, 29 pacientes del género masculino y 17 del género femenino. La edad media fue 30.3 ± 11.9 años para el grupo de timoglobulina y 29 ± 12.4 para basiliximab ($p = NS$). De los donantes, sólo un par de receptores tuvieron origen del injerto con un donante de criterios extendidos. La causa de muerte con más frecuencia fue traumatismo craneo

encefálico severo, 22 (47.82%), seguido de aneurisma roto 8 (17.39%). Del origen de la insuficiencia renal, 33 (71.7%) pacientes fueron de etiología no definida, el resto de las causas fueron DM, hipertensión, poliquistosis renal, nefroptosis, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, preeclampsia y nefrectomía bilateral (litiasis y Ca renal). El tiempo promedio en diálisis de los receptores fue de 51.93 ± 25.02 . Sin diferencia comparado con grupo, siendo el promedio igual para basiliximab que timoglobulina, 51.88 ± 25.3 . No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en IMC, colocación y duración de catéter JJ y días de estancia hospitalaria ($p = \text{NS}$). Presentaron función retardada del injerto 22 pacientes. Función lenta del injerto en seis pacientes. Función adecuada del injerto 18 pacientes. El inhibidor de calcineurina fue ciclosporina en 24 pacientes y tacrolimus en 22 pacientes. De los 24 pacientes con ciclosporina, 14 tuvieron inducción con basiliximab. De los 22 pacientes con tacrolimus, 13 tuvieron inducción con timoglobulina. Fueron seis casos documentados de rechazo, con cuatro pacientes con basiliximab y timoglobulina, cuatro con ciclosporina y dos con tacrolimus. Los de tacrolimus, uno tuvo inducción con basiliximab y el otro con timoglobulina. Los cuatro de basiliximab toma-

ban ciclosporina y uno tacrolimus. No se encontró diferencia en la función del injerto ni en la frecuencia de rechazo con los dos esquemas de inducción ($p = \text{NS}$). La infección por CMV fue dos veces más frecuente con basiliximab que con timoglobulina ($p = 0.004$). En los grupos con infección temprana y tardía, el CMV estuvo presente en ambos y las infecciones tempranas fueron más frecuentes en pacientes de mayor edad. En las infecciones en general no se encontró influencia del tipo de inducción. En seis donantes se realizó biopsia cero, reportada como dentro de los límites normales. **Conclusiones:** Los pacientes que recibieron inducción con basiliximab tuvieron mayor frecuencia en FRI, así como más eventos de rechazo e infecciones, aunque en el análisis estadístico no fue significativo. La infección por CMV es la más frecuente de las infecciones en el postoperatorio temprano en pacientes que recibieron basiliximab con significancia estadística, por lo que tiene que ser considerada la profilaxis universal. No hubo diferencia en la función del injerto (creatinina sérica $1.4 \pm 0.6 \text{ mg/dL}$); sin embargo, se requiere un mayor número de casos y un periodo de seguimiento más prolongado para encontrar diferencias estadísticamente significativas que influyan de manera favorable en la sobrevida del injerto.