



Trabajo de investigación

Terapia de inducción en trasplante renal: resultados del Formulario de Evaluación y Registro de Trasplantes (FERT) de México

Luis E Morales-Buenrostro,* Héctor F Noyola-Villalobos,† Josefina Alberú-Gómez,*
Federico Juárez-de la Cruz,§ Carmen Gracida-Juárez,|| Gustavo Martínez-Mier¶

* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», México, DF

† Hospital Central Militar, Secretaría de la Defensa Nacional, México, DF

§ Hospital de Especialidades núm. 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Torreón, Coahuila.

|| Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF

¶ Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 189, Instituto Mexicano del Seguro Social/Hospital General de Veracruz, Veracruz, Veracruz.

RESUMEN

Introducción: El Formulario de Evaluación y Registro de Trasplantes (FERT), creado en México en 2008, capturó información de 36 centros de trasplante renal durante 1997-2008. En este trabajo se revisó el uso de la terapia de inducción en el trasplante renal utilizando los resultados obtenidos en el FERT. **Métodos:** Se registraron los datos disponibles de los centros participantes. Se capturaron las siguientes variables: sexo y edad tanto de los donadores como de los receptores, etiología de la insuficiencia renal y tipo de donante (vivo/muerte cerebral). Se registró el uso y tipo de inducción y la terapia inmunosupresora inicial. Se evaluó la supervivencia global del paciente, la supervivencia del injerto y la supervivencia del injerto de acuerdo con el tipo de inducción. **Resultados:** Se recolectaron 6,358 pacientes. La edad promedio de los receptores fue 32 ± 14 años, y 59% de los receptores fueron masculinos. La etiología más común de la insuficiencia renal fue de causa desconocida, en 57% de los casos. La edad prome-

ABSTRACT

Introduction: Created in Mexico during 2008, FERT (Evaluation and Transplant Registry Form) captured information from 36 kidney transplant centers during 1997-2008. We reviewed the use of induction therapy in renal transplantation in FERT. **Methods:** Data from participating centers were recorded. The following variables were captured: etiology of renal failure, donor type, and sex and age of both donors and recipients. Induction therapy and initial immunosuppressive therapy were recorded. Overall patient and graft survival, according to the type of induction, were evaluated. **Results:** 6,358 patients were collected. The average age of recipients was 32 ± 14 years and 59% of the recipients were male. The most common etiology of renal failure was of unknown origin in 57% of the cases. The average age of the donors was 36 ± 12 years, largely male (51%). Living donor transplant was most common (74.8%). 65.3% of transplant patients did not use induction therapy. The induction therapy (34.7%) most com-

www.medigraphic.org.mx

Abreviaciones:

FERT = Formulario de Evaluación y Registro de Trasplantes.

CENATRA = Centro Nacional de Trasplantes.

SRTR = Scientific Registry of Transplant Recipients.

CTS = Collaborative Transplant Study.

ATG = Globulina antitimocito.

ALG = Globulina antilinfocítica.

KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

dio de los donadores fue de 36 ± 12 años, con preponderancia del sexo masculino (51%). Predominó el trasplante de donante vivo (74.8%). 65.3% de los pacientes trasplantados no utilizó terapia de inducción. La terapia de inducción (34.7%) más comúnmente utilizada fue basiliximab, en 18.2% de los casos. **Conclusiones:** Los resultados del estudio FERT reflejan que el uso de terapia de inducción durante el periodo 1997-2008 fue bajo comparado con otros registros de trasplante internacionales. El agente más utilizado fue el basiliximab.

Palabras clave: Terapia de inducción, trasplante renal, IL2-RA, basiliximab.

monly used was basiliximab, in 18.2% of the cases. **Conclusions:** The results of the FERT study show that the use induction therapy during the period 1997-2008 was low compared with other international transplant registries. The induction therapy most common employed was basiliximab.

Key words: Induction therapy, kidney transplantation, IL2-RA, basiliximab.

INTRODUCCIÓN

En México, el Registro Nacional de Trasplantes del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) se encarga de administrar el sistema informático que concentra los datos de la actividad que en materia de donación y trasplantes desarrollan los hospitales en todo el país.¹ Desafortunadamente, este registro no cuenta con información sobre el seguimiento, evolución y resultados del trasplante. A diferencia de éste, existen registros como el *Scientific Registry of Transplant Recipients* (SRTR), que mantiene una base de datos con información de todos los trasplantes de órganos sólidos en Estados Unidos. Los datos de este registro incluyen información de los donadores, receptores y resultados del trasplante. El SRTR utiliza estos datos para crear reportes y análisis para mejorar los resultados del trasplante.² De forma similar, el *Collaborative Transplant Study* (CTS) colecta información sobre medio millón de trasplantes renales, hepáticos, cardíacos, pulmonares y pancreáticos. Los análisis de la base de datos del CTS sirven como referencias internacionales en el campo del trasplante.³ Esta laguna de información nos llevó a crear una base de datos que tuviera la información clínica inicial y de seguimiento de los centros de trasplantes de México. Denominado FERT (Formulario de Evaluación y Registro de Trasplantes) y creado en 2008, este estudio de colaboración capturó información de 36 centros de trasplante renal desde 1997 a 2008.⁴

La terapia de inducción en el trasplante renal consiste en el tratamiento con un agente biológico, sea un agente depletor de linfocitos o un antagonista de los receptores de interleucina 2 (IL2-RA), administrado previamente, al momento o justo después del trasplante. El propósito de la inducción es depletar o modular la respuesta de las células T al

momento de la presentación del antígeno. La terapia de inducción tiene como objetivo mejorar la eficacia de la inmunosupresión, reduciendo los episodios de rechazo agudo y/o disminuyendo los componentes del régimen de inmunosupresión. Los agentes depletores de linfocitos disponibles son la globulina antitimocito (ATG), la globulina antilinfocítica (ALG) y monomurab-CD. El basiliximab y el daclizumab son las dos IL2-RA que se encuentran actualmente disponibles en el mercado.⁵ Existe una variabilidad considerable en el uso de la terapia de inducción, tanto geográficamente como en los diferentes pacientes de cada centro. Esta variación se debe en parte a las diferentes percepciones de la especificidad de los diferentes regímenes inmunosupresores. El objetivo de este estudio es revisar el uso de la terapia de inducción en el trasplante renal utilizando los resultados obtenidos en el FERT.

MÉTODOS

El FERT consiste en un estudio retrospectivo de colaboración entre diferentes centros de trasplante iniciado en 2008. Se registraron los datos disponibles de los donadores y receptores de los 36 centros que participaron (*Anexo 1*), y se capturaron en una base de datos electrónica. Se examinó la información de los pacientes que fueron trasplantados durante el periodo 1997-2008. Se tomaron en cuenta las siguientes variables: sexo y edad tanto de donadores como de receptores, etiología de la insuficiencia renal y tipo de donante (vivo/muerte cerebral). Se registró el uso y tipo de inducción y la terapia inmunosupresora inicial. Finalmente, se evaluó la supervivencia global del paciente, la supervivencia del injerto y la supervivencia del injerto de acuerdo con el tipo de inducción.

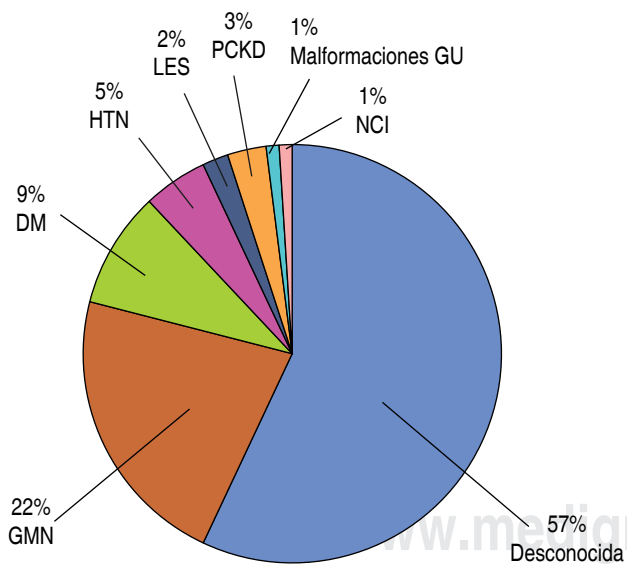
Análisis estadístico

Los resultados se presentan en medias y desviaciones estándar para variables continuas. Se utilizaron porcentajes para variables categóricas. La supervivencia y las diferencias de supervivencia se calcularon utilizando el método de Kaplan-Meier. Los datos fueron analizados mediante el software SPSS versión 17.0.

RESULTADOS

Se recolectó la información de 6,358 pacientes. La edad promedio de los receptores fue 32 ± 14 años. 59% de los receptores fueron de sexo masculino. La etiología más común de la insuficiencia renal fue de causa desconocida, en 57% de los casos, seguida de la glomerulonefritis, en 22%. La *figura 1* nos muestra las diferentes etiologías de la insuficiencia renal de los receptores. La edad promedio de los donadores fue de 36 ± 12 años, con preponderancia del sexo masculino, en 51% de los casos. Predominó el trasplante de donante vivo (74.8%), siendo más común el donante vivo relacionado (64.2%). Los donantes provenientes de muerte cerebral fueron 25.1%.

Sesenta y cinco punto tres por ciento de los pacientes trasplantados durante el periodo compren-



GMN = Glomerulonefritis; DM = Diabetes mellitus; HTN = Hipertensión; LES = Lupus eritematoso sistémico; PCKD = Enfermedad poliquística renal; GU = Genitourinaria.

Figura 1. Etiología de la insuficiencia renal crónica que motivó el trasplante renal.

dido en el estudio (1997-2008) no utilizó terapia de inducción. La combinación inicial de inmunosupresión de triple esquema en el estudio fue tacrolimus/micofenolato de mofetilo/esteroides en 28% de los casos, seguida de ciclosporina/azatioprina/esteroides (21%), ciclosporina/micofenolato de mofetilo/esteroides (15%) y tacrolimus/azatioprina/esteroides (3%). En 34.7% que usaron terapia de inducción, la más comúnmente utilizada fue basiliximab, en 18.2% de los casos. La *figura 2* nos muestra el uso de la terapia de inducción en el FERT.

Finalmente, la *figura 3* nos muestra la supervivencia del paciente (3A), la cual a 10 años fue de 77%, y la supervivencia global del injerto (3B), la cual a 10 años fue de 75%. La *figura 4* nos muestra la supervivencia del injerto de acuerdo con el uso de inducción.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio nos reflejan la importancia del registro metodológico del manejo clínico de los trasplantes y sus resultados. También nos indican que durante el periodo de estudio, la utilización de la terapia de inducción en el trasplante renal fue pobre y que el agente más comúnmente utilizado fue la IL2-RA.

Los beneficios del registro metodológico de trasplantes fueron resumidos por Opelz en su mensaje como presidente de la *Transplantation Society* en el 2012.⁶ Primero, la evaluación comparativa de los

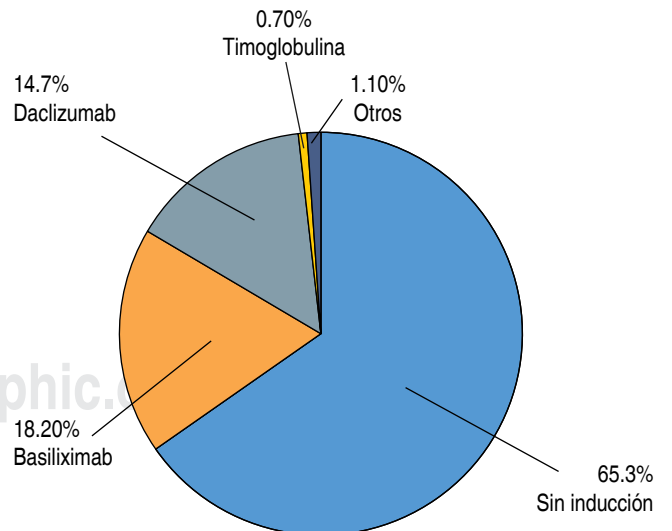


Figura 2. Terapias de inducción utilizadas en el FERT para trasplante renal.

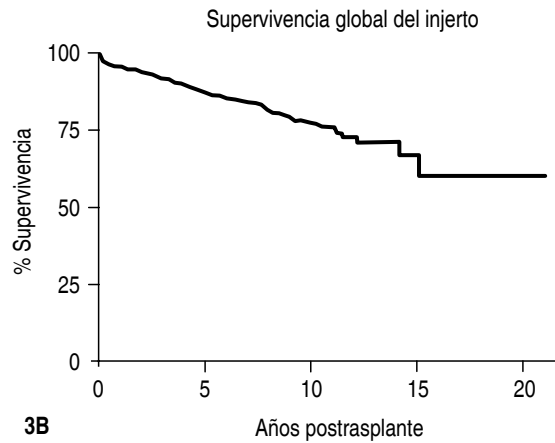
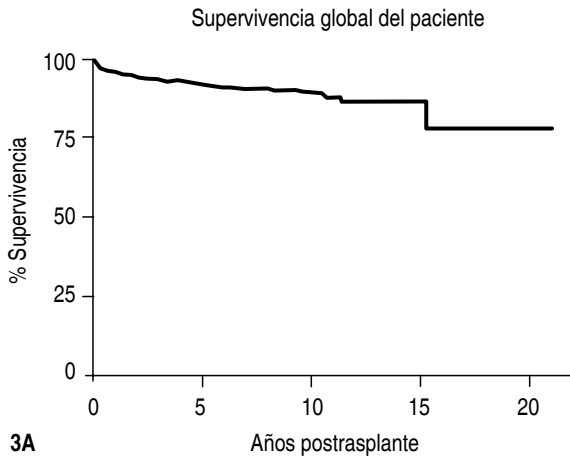


Figura 3.

Supervivencia del paciente a diez años (3A) y supervivencia global del injerto (3B).

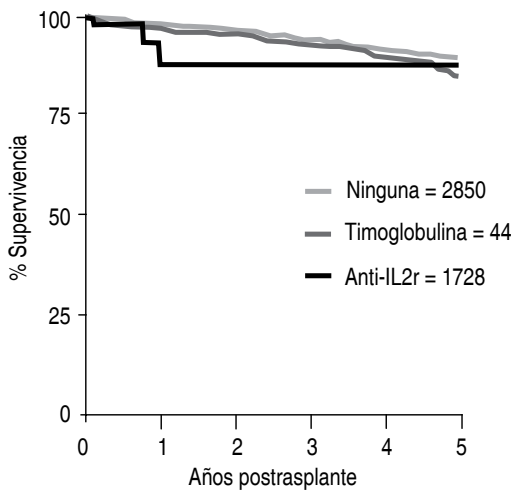
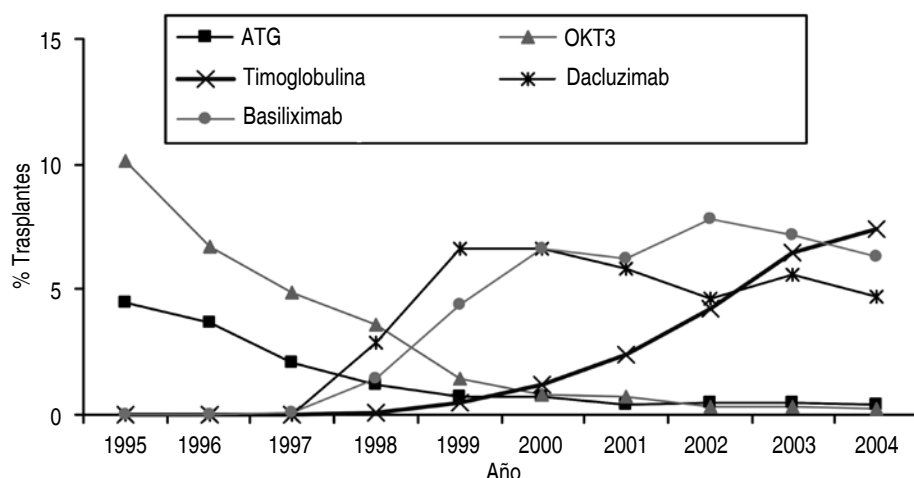


Figura 4. Supervivencia del injerto de acuerdo con la terapia de inducción utilizada en el trasplante renal.

resultados contra otros centros puede identificar y mejorar los aspectos de la práctica clínica diaria; luego, los datos obtenidos pueden sustentar exposiciones a otros colegas y autoridades de salud para el apoyo en materia de trasplantes y donación, y finalmente, los datos de los centros locales contribuyen a registros regionales, nacionales e internacionales para obtener una interpretación más amplia de la información basada en un gran número de pacientes. Estos registros son una fuente vital para generar tendencias de información, además de servir para análisis científicos en grandes grupos de pacientes que no pudieran ser obtenidos de otra forma, con beneficios globales y locales.⁶ Los resultados del FERT presentan los frutos del primer estudio de colaboración en materia de tras-

plante realizado en México. Este estudio retrospectivo genera información demográfica de la inmunosupresión utilizada, incluyendo la terapia de inducción y las tasas de supervivencia a largo plazo del paciente e injerto. Aunque el estudio pudiera presentar sesgo por una probable subinformación —dada la naturaleza del mismo—, es una fotografía instantánea de la práctica del trasplante en México durante el periodo en que la información fue recolectada.

El manejo de la inmunosupresión en el trasplante de órganos sólidos se encuentra en constante evolución, evidencia palpable en los diferentes regímenes y nuevos agentes inmunosupresores. El caso de la terapia de inducción en el trasplante renal no es la excepción. En el caso de los datos del SRTR, el uso de la terapia de inducción durante un periodo similar al de nuestro estudio (1994-2004) fue descrito por Meier-Kriesche y colaboradores.⁵ En el 2004, el uso de inducción en el trasplante renal fue de 74%, comparado con 46% en 1995 (Figura 5). El agente más comúnmente usado para inducción fue la timoglobulina, en 37%, con diferencias importantes en el uso de inducción de acuerdo con el régimen de mantenimiento de inmunosupresión, y utilizado preferentemente en los protocolos de inmunosupresión libres de esteroides (71%).⁵ En el CTS, durante el periodo comprendido entre el periodo 2003-2008, la utilización de la terapia de inducción en pacientes sometidos a un primer trasplante renal con un panel reactivo de anticuerpos <10% fue de 49.3%, siendo la más común la IL2-RA, en 39.2% de los casos.⁷ Encontramos notables diferencias en nuestros resultados comparando con estos dos grandes registros: el porcentaje de utilización de la inducción fue inferior al 50% en nuestro registro, aunque de forma similar



Modificada de: Meier-Kriesche HU et al. *Am J Transplant.* 2006; 6 (5 Pt 2): 1111-1131.

Figura 5.

Terapia de inducción utilizada durante 1995-2004 registrada en el SRTR.

al CTS, el agente utilizado fue una IL2-RA; sin embargo, en nuestro registro el uso de globulina anti-timocito fue muy bajo. Estas diferencias pueden ser atribuibles a factores como la disponibilidad de los agentes mismos en los periodos de estudio comparados con nuestro registro y el costo de los agentes de inducción en nuestro país.

Finalmente, es de hacer notar que en el 2009 el grupo de trabajo de trasplante de la KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) publicó unas guías clínicas de atención a los pacientes de trasplante renal en donde recomienda (nivel de evidencia 1A: Recomendación utilizable como regla en la mayoría de las situaciones, con una evidencia de alta calidad) el uso de la terapia de inducción con un agente biológico como parte de la inmunosupresión inicial en los pacientes sometidos a un trasplante renal, y que la primera línea de utilización sea una IL2-RA (nivel de evidencia 1B: Recomendación utilizable como regla en la mayoría de las situaciones, con una evidencia de calidad moderada).⁸ Para determinar el uso de esta recomendación en nuestro país sería necesario actualizar los resultados del FERT del 2008 a la fecha, para evaluar si ha existido un aumento en el uso de la terapia de inducción en nuestros pacientes.

CONCLUSIÓN

Los resultados del estudio FERT reflejan que el uso de la terapia de inducción durante el periodo 1997-2008 fue bajo comparado con otros registros de trasplante internacionales.

REFERENCIAS

1. Centro Nacional de Trasplantes. 2014 [consultado el 15/01/14]. <http://www.cenatra.salud.gob.mx>
2. Leppke S, Leighton T, Zaun D, et al. Scientific registry of transplant recipients: collecting, analyzing, and reporting data on transplantation in the United States. *Transplant Rev (Orlando)*. 2013; 27 (2): 50-56.
3. Opelz G, Döhler B, Ruhlenstroth A, et al. The Collaborative Transplant Study registry. *Transplant Rev (Orlando)*. 2013; 27 (2): 43-45.
4. Noyola-Villalobos HF, Alberu-Gómez J, Gracida C, Morales-Buenrostro LE, Juárez-De la Cruz F, Martínez-Mier G et al. FERT results: results of the Collaborative Retrospective Study in Renal Transplantation in Mexico: 2586. *Transplantation*. 2010; 90 (2S): 926.
5. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RWG, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant.* 2006; 6 (5p2): 1111-1131.
6. Opelz G. President's address. The Transplantation Society—Berlin 2012. *Transplantation*. 2013; 95 (1): 4-7.
7. Collaborative Transplant Study. Graphics Archive. 2014 [consultado el 15/01/14]. <http://www.ctstransplant.org/public/graphics/archive.shtml> "CTS-K-33311-0210"
8. 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.

Correspondencia:

Dr. Gustavo Martínez-Mier

Corporativo San Gabriel

Alacio Pérez 928, consultorios 313 y 314,

entre Carmen Serdán y 20 de Noviembre,

Fraccionamiento Zaragoza, 91910,

Veracruz, Veracruz.

Tel. +52(229)9327782.

Cel. (044) 2299295208.

E-mail: martinez.gustavo@transplantver.com.mx

gmtzmier@hotmail.com

Anexo 1.

Centros de trasplante participantes en el Formulario de Evaluación y Registro de Trasplantes FERT (orden aleatorio).

Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez», México, DF; Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Ags.; Centro Médico «Lic. Adolfo López Mateos» ISEM, Toluca, Méx.; Hospital General «Dr. Santiago Ramón y Cajal», Durango, Dgo.; Hospital de Especialidades CMN «La Raza», IMSS, México, DF; Hospital Central Sur de Alta Especialidad Picacho PEMEX, México, DF; Hospital General «Dr. Miguel Silva», Morelia, Mich.; Hospital General CMN «La Raza», México, DF; Hospital para el Niño Poblano, Puebla, Pue.; Hospital Regional «1° de Octubre», ISSSTE, México, DF; Hospital San José Tec de Monterrey, Monterrey, NL; Hospital General «5 de Diciembre», ISSSTE, Mexicali, BCN; Hospital General de México, México, DF; Hospital General de Zona núm. 1, IMSS, Tepic, Nay.; Centro Médico Nacional IMSS San José, Puebla, Pue.; Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Monterrey, NL; Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Dr. Salvador Zubirán», México, DF; Hospital General de Alta Especialidad «Virgilio Uribe», Veracruz, Ver., Unidad Médica de Alta Especialidad 189, Hospital de Especialidades 14, IMSS, Veracruz, Ver.; Hospital Central Militar, México, DF; Unidad Médica de Alta Especialidad 167, IMSS, Ciudad Obregón, Son.; Centro Médico del Noroeste, Unidad Médica de Alta Especialidad 25, Monterrey, NL; Hospital de Especialidades UMAE 71, Torreón, Coah.; Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades núm. 1 Bajío, León, Gto.; Hospital de Especialidades «CMN SXXI», México DF; Sociedad Española de Beneficencia AC, México, DF; Hospital de Especialidades ISSSTEP, Puebla, Pue.; Hospital General Regional núm. 1, IMSS, México, DF; Centro Estatal de Trasplantes, Durango, Dgo.; Centro Estatal de Trasplantes, Chihuahua, Chih.; Hospital Regional núm. 1 Tijuana, BCN; y programas de práctica privada diversos.

www.medigraphic.org.mx