



## Trabajo de investigación

# Efecto de la inducción en la sobrevida del trasplante renal de donante fallecido en Veracruz, México

Gustavo Martínez-Mier,<sup>\*,‡</sup> Sandro F Ávila-Pardo,<sup>‡</sup> Ernesto Soto-Miranda,<sup>\*</sup>  
Marco T Méndez-López,<sup>\*</sup> Luis F Budar-Fernández<sup>\*</sup>

\* Departamento de Trasplantes. Unidad Médica de Alta Especialidad Núm.189, Hospital de Especialidades Núm. 14, IMSS, Veracruz, Veracruz.

‡ Departamento de Trasplantes. Hospital Regional de Alta Especialidad de Veracruz, Veracruz, México.

## RESUMEN

## ABSTRACT

**Introducción:** La terapia de inducción reduce la frecuencia del rechazo agudo y el retraso en la función del injerto en el trasplante renal. El basiliximab y la timoglobulina son los agentes más utilizados para efectuar la inducción. **Métodos:** Estudio retrospectivo de dos centros de trasplante en Veracruz, México, con pacientes de trasplante renal de donador fallecido desde 2009. Se registraron los parámetros del donador y el receptor; como eficacia y seguridad se registraron la falla primaria de injerto, el retraso en función del injerto, los episodios de rechazo agudo, hospitalizaciones durante el primer año y la sobrevida del injerto y el paciente. **Resultados:** Se estudiaron 64 pacientes receptores de trasplante renal de donador fallecido (basiliximab, n = 40 y timoglobulina, n = 24). Los pacientes que utilizaron timoglobulina tuvieron un mayor tiempo en diálisis (111 meses) y un menor índice de masa corporal (21.9 kg/m<sup>2</sup>) que los pacientes que recibieron basiliximab (23.9 meses, 23.9 kg/m<sup>2</sup>) (p < 0.05). La tasa de retraso en función del injerto, rechazo agudo y las hospitalizaciones no tuvieron diferencias significativas en los pacientes inducidos con basiliximab o timoglobulina, al igual que la sobrevida tanto del injerto como del paciente. **Conclusión:** Nuestro estudio no obtuvo diferencias significativas en cuanto a episodios de rechazo, retraso en función de injerto y sobrevida de injerto y paciente utilizando basiliximab o timoglobulina como terapia de inducción desde el 2009 hasta la fecha.

**Introduction:** Induction therapy reduces the frequency of acute rejection and delayed graft function in renal transplantation. Basiliximab and thymoglobulin are most commonly used agents for induction. **Methods:** Retrospective study of two transplant centers in Veracruz Mexico with deceased donor renal transplantation patients since 2009. Parameters of the donor and recipient were recorded. Efficacy and safety outcomes such as primary graft failure, delayed graft function, acute rejection episodes, hospitalizations during the first year and graft and patient survival were examined. **Results:** 64 patients receiving a deceased donor kidney transplant (basiliximab, n = 40 and thymoglobulin, n = 24) were studied. Patients who used thymoglobulin had more time on dialysis (111 months) and lower BMI (21.9 kg/m<sup>2</sup>) patients who received basiliximab (23.9 months, 23.9 kg/m<sup>2</sup>) (p < 0.05). The rate of delayed graft function, acute rejection and hospitalizations were not significantly different in patients induced with basiliximab or thymoglobulin as both the graft and the patient survival. **Conclusion:** Our study did not obtain significant differences in rejection episodes, delayed graft function and graft and patient survival using thymoglobulin or basiliximab as induction therapy from 2009 to date.

**Palabras clave:** Trasplante renal, inducción, timoglobulina, basiliximab, sobrevida, eficacia, seguridad.

**Key words:** Renal transplant, induction, thymoglobulin, basiliximab, survival, efficacy, safety.

## INTRODUCCIÓN

La terapia de inducción en el trasplante renal consiste en el tratamiento con un agente biológico 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.<sup>1</sup>

La inducción puede llevarse a cabo con agentes depletores de linfocitos o con antagonistas de los receptores de interleucina 2 (IL2-RA). Los agentes depletores de linfocitos disponibles son la globulina antitimocito, ya sea ésta de conejo (timoglobulina) o equina (ATGAM), la globulina antilinfocítica (ALG) y monomurab-CD. El basiliximab y el daclizumab son los dos IL2-RA que se han utilizado pero solo el primero está actualmente disponible en el mercado.<sup>1</sup>

En 2009, el grupo *Kidney Diseases Improving Global Outcome* (KDIGO) publicó unas guías de práctica clínica para el cuidado de los pacientes receptores de trasplante renal.<sup>2</sup> Estas guías mencionan que existe evidencia de la alta calidad del beneficio de los IL2-RA (reducción de rechazo agudo, sobrevida de injerto y otros parámetros de eficacia y seguridad) contra la evidencia del placebo que sobrepasan los riesgos en receptores de trasplante renal. Además, existe evidencia de moderada calidad de que el uso de un agente depletor de linfocitos contra el no placebo reduce la aparición de rechazo agudo y falla de injerto en pacientes con alto riesgo inmunológico.<sup>2</sup>

En nuestra ciudad, existen dos centros de trasplantes que utilizan la inducción universal en los pacientes receptores de trasplante renal con donantes de origen fallecido. Los agentes inductores utilizados son la timoglobulina y el basiliximab. Dado que las guías KDIGO fueron publicadas en el 2009, hemos decidido analizar el uso de la inducción en nuestros pacientes y sus resultados a partir de este año, tratando de encontrar las diferencias en la eficacia y seguridad en el uso de basiliximab y/o timoglobulina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes de los pacientes sometidos a trasplante renal de donador fallecido, a partir del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2013 en los siguientes centros: IMSS,

Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 189, Hospital de Especialidades Núm. 14 y el Hospital Regional de Alta Especialidad, SESVER, todos de la ciudad de Veracruz, Veracruz, México.

De nuestra base de datos se utilizaron las siguientes variables: edad del donador, tipo de donador, sea de criterios estándar o criterios extendidos (donadores de más de 60 años de edad o donadores de más de 50 años de edad con dos de las siguientes características: historia de hipertensión, muerte por accidente cerebral vascular o creatinina terminal superior a 1.5 mg/dL),<sup>3</sup> edad, sexo e índice de masa corporal del receptor.

También se registró el tiempo en diálisis del receptor, el número de trasplante del receptor, el tiempo de isquemia fría, así como si el donador era de alto riesgo inmunológico (aquel paciente que cumpliera con por lo menos una de las siguientes características: pacientes con panel reactivo de anticuerpos > 0%, anticuerpos donador específico, donadores de muerte cerebral con criterios extendidos, pacientes en ambos extremos de la vida, raza afroamericana, incompatibilidad de grupo Rh, número de discrepancias de sistema de histocompatibilidad HLA y tiempos de isquemia superior a 24 horas).<sup>2</sup>

Para determinar la eficacia y seguridad del uso de los agentes inductores se emplearon los siguientes parámetros: a) falla primaria de injerto (ausencia permanente de función del injerto desde el momento del trasplante); b) retraso en función del injerto (necesidad de diálisis durante la primer semana del trasplante); c) rechazo agudo comprobado por biopsia; d) número de hospitalizaciones durante el primer año postrasplante; e) sobrevida no censurada de injerto y f) sobrevida del paciente.

## Análisis estadístico

Las variables continuas se reportaron con medias y desviación estándar y rango; las variables categóricas mediante frecuencias y porcentajes y la sobrevida se determinaron mediante el método de Kaplan-Meier con mediana de sobrevida e intervalo de confianza de 95%. Para determinar las diferencias entre las variables continuas, se utilizó la prueba t de Student; en el caso de las variables categóricas se utilizó el método de  $\chi^2$  o exacta de Fisher, según el caso. Las sobrevidas se compararon mediante la prueba de Log-Rank y se consideró una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa. Se utilizó el software SPSS versión 21 para realizar el análisis estadístico.

## RESULTADOS

### Resultados generales

Se realizaron 64 trasplantes provenientes de 33 diferentes donantes durante el periodo de estudio, con edad promedio del donador de  $32.2 \pm 15.5$  años (4-70). Doce trasplantes (18.8%) se catalogaron como órganos provenientes de donantes de criterios extendidos. La edad promedio del receptor fue de  $36.3 \pm 13$  años (16-67), de los cuales 39 fueron pacientes femeninos (60.9%) y 25 masculinos (39.1%). El índice de masa corporal promedio de los receptores fue de  $23.1 \pm 3.4$  kg/m<sup>2</sup> (17.3-33.9) y su tiempo promedio de diálisis fue de  $57.1 \pm 52.8$  meses (0-192). El tiempo de isquemia fría promedio fue de  $15.2 \pm 5$  horas (6-30) y a cuatro pacientes (6.3%) se les realizó un trasplante de segunda ocasión. Con base en los criterios descritos en los métodos, se consideró de alto riesgo el 21.9% (n = 14) de los trasplantes.

### Análisis por tipo de inductor

El 62.5% de los pacientes utilizó basiliximab (n = 40) contra el 37.5% que utilizó timoglobulina (n = 24). La comparación entre los datos del donador respecto al uso de basiliximab contra timoglobulina no demostró diferencias estadísticamente significativas (Cuadro 1). Respecto a los datos del receptor, el tiempo en diálisis fue significativamente mayor en los pacientes a quie-

nes se les practicó una inducción con timoglobulina, en comparación con los pacientes que utilizaron basiliximab y, de forma inversa, el índice de masa corporal del grupo de pacientes que utilizó timoglobulina fue significativamente menor que en el grupo donde se utilizó basiliximab.

Veinticinco pacientes (62.5%) de los que utilizaron basiliximab fueron mujeres, contra 37.5% (n = 15) en el grupo de timoglobulina (p = ns). La mayoría de los pacientes que utilizaron timoglobulina fueron considerados de alto riesgo (66.7%, n = 16), a diferencia de quienes utilizaron basiliximab (33.3%, n = 8), aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística (p = 0.08). El cuadro 2 detalla el resto de las diferencias entre los aspectos del receptor dependiendo del uso de inducción.

No hubo diferencias en el tiempo de isquemia fría entre los pacientes que utilizaron basiliximab ( $15.6 \pm 4$  horas) y los que utilizaron timoglobulina ( $14.7 \pm 6.4$  horas) (p = 0.5). No hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros de eficacia y seguridad (falta primaria de injerto, retraso en función del injerto, rechazo agudo diagnosticado por biopsia y hospitalizaciones durante el primer año cuando éstos se evaluaron por el tipo de inductor del trasplante) (Cuadro 3).

### Sobrevida

La sobrevida media no censurada de injerto para los pacientes que se indujeron con basiliximab fue de  $44.8 \pm$

Cuadro 1. Parámetros del donador de acuerdo con el tipo de inductor utilizado.

Parámetro del donador	Basiliximab n=40 (%) o media $\pm$ DE	Timoglobulina n=24 (%) o media $\pm$ DE	Valor de p
Edad del donador en años	$33.45 \pm 15.8$	$38.25 \pm 14.8$	0.23
Donador con criterios extendidos	6 (15%)	6 (25%)	0.25

DE=Desviación Estándar

Cuadro 2. Parámetros del receptor de acuerdo con el tipo de inductor.

Parámetro del receptor	Basiliximab n=40 (media $\pm$ DE)	Timoglobulina n=24 (media $\pm$ DE)	Valor de p
Edad en años	$34.8 \pm 14.2$	$38.7 \pm 10.5$	0.25
Índice de masa corporal	$23.9 \pm 3.8$	$21.9 \pm 2.2$	0.01
Meses en diálisis	$23.9 \pm 23.6$	$112.5 \pm 38.6$	0.001

DE=Desviación Estándar

3.2 meses (IC = 95%, 38.4-51.7) y para los pacientes con timoglobulina fue de  $19.5 \pm 2.1$  meses (IC = 95%, 15.3-23.7), sin diferencias significativas entre ambos ( $p = 0.29$  por Log-Rank) (Figura 1). Aunque de forma similar, la sobrevida de pacientes fue mayor en los que utilizaron basiliximab ( $49.6 \pm 2.6$  meses, IC = 95%, 44.4-54.8), comparado con los que utilizaron timoglobulina como inductor ( $20.6 \pm 1.9$  meses, IC = 95%, 16.8-24.5). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0.268$  por Log-Rank) (Figura 2).

## DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio nos indican que no existieron diferencias significativas en los parámetros de eficacia y seguridad en nuestros pacientes, inde-

pendientemente del tipo de inductor utilizado. Nuestros resultados nos indican que existen ciertas diferencias en los pacientes que utilizan timoglobulina en comparación con los que utilizaron basiliximab, tales como un tiempo estadísticamente significativo mayor en diálisis y una tendencia a ser considerados pacientes de alto riesgo sin tener efecto sobre algún otro parámetro. Así también, vemos que la incidencia de falla primaria de injerto, el retraso en función del mismo, los episodios de rechazo agudo y las hospitalizaciones se encuentran dentro de parámetros aceptables por la literatura, al igual que la sobrevida, tanto del injerto como del paciente.

Diferentes estudios han comparado el uso de basiliximab y timoglobulina en el trasplante renal. Lebranchu et al.<sup>4</sup> obtuvieron tasas de rechazo agudo de 8% y

Cuadro 3. Eficacia y seguridad de acuerdo con el tipo de inductor.

Variable	Basiliximab n=40 (%)	Timoglobulina n=24 (%)	Valor de p
Falla primaria del injerto	4 (10)	0 (0)	0.14
Retraso en función del injerto	10 (25)	3 (12.5)	0.19
Rechazo agudo	7 (17.5)	1 (4.2)	0.11
Hospitalizaciones durante el primer año	9 (23.1)	7 (33.3)	0.28

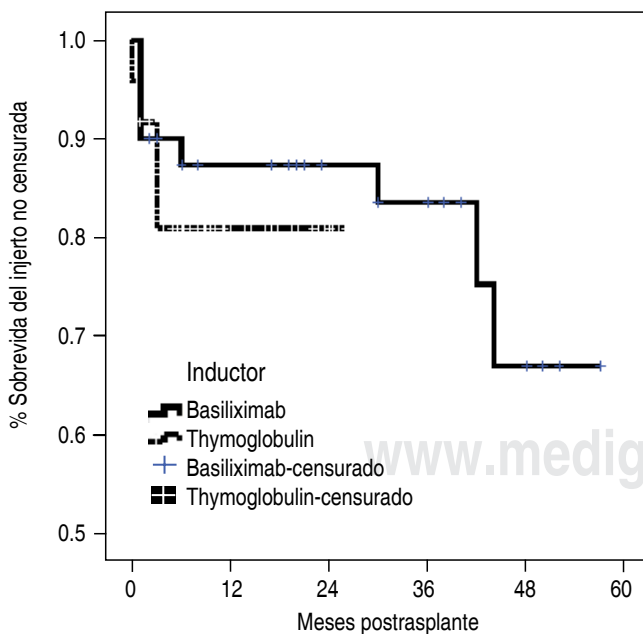


Figura 1. Sobrevida no censurada de injerto por tipo de inductor.

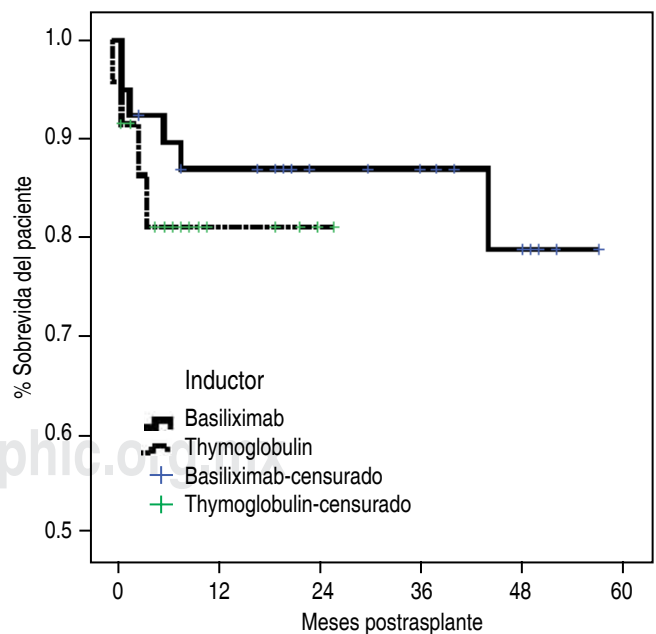


Figura 2. Sobrevida de paciente por tipo de inductor.

sobrevidas de injerto similares y superiores a 94% con el uso de ambos agentes de inducción y sobrevida de paciente cercana al 100%, en pacientes de bajo riesgo inmunológico. De forma similar, Mouraud et al.<sup>5</sup> encontraron tasas de rechazo de 9% en ambos grupos, tasas de retraso en función del injerto de alrededor de 30% en ambos grupos y diferencias significativas en algunos parámetros de seguridad como enfermedad por citomegalovirus; todo ello en pacientes de bajo riesgo inmunológico. En este estudio, las sobrevidas de injerto también fueron similares y superiores a 95%. Recientemente, Brennan et al.<sup>6</sup> compararon el uso de timoglobulina y basiliximab en pacientes propensos a presentar episodios de rechazo agudo y retraso en función del injerto, encontrando una disminución significativa en la tasa de rechazo agudo con el uso de timoglobulina, pero no así en el retraso en la función del injerto. Además, existió un número mayor de infecciones en los pacientes que utilizaron timoglobulina, comparado contra basiliximab y las sobrevidas, tanto del injerto como del paciente, fueron similares en ambas ramas de tratamiento.

Nosotros podemos ver que nuestra tasa de rechazo no tiene una diferencia estadísticamente significativa en ambas ramas de tratamiento, pero sí observamos una tasa de retraso de función de injerto similar y con una cierta tendencia a mayor número de hospitalizaciones en aquellos que recibieron timoglobulina. Aunque nuestro estudio no es controlado ni prospectivo, sí podemos observar que existe un mayor porcentaje de pacientes de alto riesgo inmunológico que recibieron como inductor timoglobulina.

Recientemente, la revisión bibliográfica de la biblioteca Cochrane ha sido actualizada de su original publicada en 2000.<sup>7,8</sup> Cuando la comparación de inductores se realizó contra ATG (18 estudios con 1844 participantes), no hubo una diferencia significativa en la pérdida de injerto, pero sí un beneficio en la tasa de rechazo agudo comprobado por biopsia de ATG sobre IL2-RA (8 estudios: RR 1.3, 1.01-1.67) que, sin embargo, tuvieron un incremento en la malignidad de 75% (7 estudios: RR 0.25, 0.07-0.87) y un incremento en la enfermedad por CMV del 32% (13 estudios: RR 0.68, 0.5-0.93). En el caso de la creatinina sérica, ésta fue menor en los pacientes tratados con IL2-RA a seis meses. Los pacientes tratados con ATG sufrieron más fiebre y otras reacciones adversas secundarias a la administración del medicamento y más leucopenias.<sup>8</sup> Esta revisión apoya el que no existan grandes diferencias respecto al tipo de inductor utilizado, mismo que se reproduce en nuestros resultados, aunque

habrá que advertir la naturaleza de nuestro estudio no controlado, de índole retrospectivo y con un pequeño número de pacientes.

En conclusión, nuestro estudio no obtuvo diferencias significativas en cuanto a episodios de rechazo, retraso en función de injerto y sobrevida de injerto y paciente utilizando basiliximab o timoglobulina como terapia de inducción a partir del 2009 a la fecha. La elección del agente de inducción debe de ser cuidadosamente juzgada de acuerdo con las evidencias de la literatura, experiencia del centro con el uso de los diferentes inductores y población del mismo para obtener una influencia positiva sobre el uso de inducción en los resultados de trasplante renal.

## REFERENCIAS

1. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, Leichtman AB. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant.* 2006; 6 (5 Pt 2): 1111-1131.
2. 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.
3. Rao PS, Ojo S.A. The Alphabet soup of kidney transplantation: SCD, ECD, DCD—fundamentals for the practicing nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4 (11): 1827-1831.
4. Lebranchu Y, Bridoux F, Buchler M, et al. Immunosuppression with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J Transplant.* 2002; 2 (1): 48-56.
5. Mourad G, Rostaing L, Legendre C, Garrigue V, Thervet E, Durand D. Sequential protocols using basiliximab *versus* antithymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation.* 2004; 78 (4): 584-590.
6. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D, Thyroglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin *versus* basiliximab in renal transplantation. *N Eng J Med.* 2006; 355 (19): 1967-1977.
7. Webster AC, Playford EG, Higgins G et al. Interleukin-2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation.* 2004; 77 (2): 166-176.
8. Webster AC, Ruster LP, McGee R, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (1): CD003897. doi: 10.1002/14651858.CD003897.pub3.

### Correspondencia:

**Dr. Gustavo Martínez-Mier**

Nefrología y Trasplantes de Veracruz.  
 Corporativo San Gabriel.  
 Alacio Pérez Núm. 928, 313-314,  
 Fracc. Zaragoza, 91910,  
 Veracruz, Ver. México.  
 Tel: (229) 932 7782, Fax: (229) 923 2990.  
 E- mail: gmtzmier@hotmail.com