



Artículo original

Experiencia con el uso de la timoglobulina como terapia de inducción en el trasplante renal en el noroeste de México

Karla Adriana Ochoa-Parra,* Martha Jeanneth Jiménez-Rodríguez,*
Juan Manuel Arias-Constantino,* Armando Gurrola-Castillo,*
Aline Gómez-Maqueo-Chew,† José Manuel Ornelas-Aguirre‡

* Departamento de Donación y Trasplante de Órganos. Hospital de Especialidades Núm. 2, Unidad Médica de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social en Ciudad Obregón, Sonora, México.

† Coordinadora de Investigación, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad del Valle de México, Campus Hermosillo en Hermosillo, Sonora.

‡ Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad de Sonora en Ciudad Obregón, Sonora, México.

RESUMEN

Introducción: La inmunoterapia se utiliza desde hace tiempo para mejorar la supervivencia del injerto renal. La timoglobulina es uno de los agentes más utilizados. En México existen pocos estudios acerca de este tema. **Objetivo:** Evaluar el éxito del uso de la timoglobulina como terapia de inducción y las complicaciones observadas en el primer año posterior al trasplante renal en un centro de tercer nivel de atención del noroeste de México. **Material y métodos:** Estudio transversal simple y retrospectivo en 160 pacientes trasplantados de 2011 a 2016, en todos los casos se utilizó timoglobulina como terapia de inducción. A partir de los expedientes clínicos, se revisaron variables previas al trasplante y al seguimiento durante el primer año. La información se analizó con estadística descriptiva e inferencial. Un cálculo de razón de momios se utilizó para evaluar el riesgo de complicaciones y fallas en la terapia. Un valor de p igual o menor de 0.05 fue considerado como estadísticamente significativo. **Resultados:** La función del injerto trasplantado fue exitosa en el 92% de los casos trasplantados en relación a los niveles de creatinina sérica ($p = 0.0001$). El rechazo renal durante el primer año se presentó en el 18% ($OR = 0.37$; $p = 0.03$), siendo el tipo agudo el más común en un 14% ($OR = 0.37$; $p = 0.04$). Las complicaciones más comunes fueron infecciosas ($OR = 0.82$; $p = 0.60$). **Discusión:** Nuestros resultados son congruentes con lo reportado en la literatura en relación al éxito en la sobrevida del injerto

ABSTRACT

Introduction: Immunotherapy has been used for a long time to improve the survival of the renal graft. Thymoglobulin is one of the most used agents. In Mexico, there are few studies on this subject. **Objective:** To evaluate the success of the use of thymoglobulin as induction therapy and the complications observed in the first year after renal transplantation in a third level care center in northwestern Mexico. **Material and methods:** Simple and retrospective cross-sectional study in 160 patients transplanted from 2011 to 2016, in all cases thymoglobulin was used as induction therapy. From the clinical files, variables prior to transplantation and follow-up during the first year were reviewed. The information was analyzed with descriptive and inferential statistics. An odds ratio calculation was used to evaluate the risk of complications and failure in therapy. A value of p equal to or less than 0.05 was considered statistically significant. **Results:** The function of the transplanted graft was successful in 92% of the transplanted cases in relation to serum creatinine levels ($p = 0.0001$). Renal rejection during the first year occurred in 18% ($OR = 0.37$, $p = 0.03$), with the acute type being the most common in 14% ($OR = 0.37$, $p = 0.04$). The most common complications were infectious ($OR = 0.82$, $p = 0.60$). **Discussion:** Our results are consistent with that reported in the literature in relation to success in graft survival greater than 95% in those

mayor de 95% en aquellos pacientes manejados con inducción de timoglobulina durante el primer año del seguimiento.

Palabras clave: Timoglobulina, injerto, trasplante, terapia de inducción, complicación.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica es un problema de grandes dimensiones en México, cuyas proporciones e impactos apenas se han comenzado a entender.¹ El trasplante renal es una modalidad de tratamiento médico que ha permitido mejorar la calidad de vida y conceder una oportunidad de recuperación a los enfermos renales en la fase terminal.² El primer trasplante renal exitoso se realizó en 1954; una de las principales barreras para la supervivencia del riñón trasplantado es el rechazo que se puede presentar de forma hiperaguda, aguda o crónica.³ Hace 20 años se inició la introducción de la inmunoterapia con la intención de mejorar la supervivencia del enfermo y el injerto.^{4,5} La terapia con inmunosupresores puede ser de inducción, de mantenimiento, o de rescate.⁶ La timoglobulina es uno de los agentes biológicos más utilizados en el tratamiento de inducción en el trasplante renal, con la finalidad de disminuir la función retardada o rechazo del injerto.⁷ Se trata de un preparado de anticuerpos policlonales que son antilinfocitos derivados de la inmunización de conejos con células linfoides humanas derivadas del timo o mediante el cultivo de las mismas.^{8,9} El uso de la inmunoterapia ha traído beneficios a los pacientes trasplantados. Así por ejemplo, en el año 2009, Noël y cols. reportaron una frecuencia de rechazo agudo del 15%, un retraso en la función del injerto del 31.5% y una pérdida del injerto en un 17.7% de 113 riñones estudiados a un año de seguimiento.¹⁰ En México, se han visto resultados similares; sin embargo, son pocos los estudios realizados acerca de este tema, muchos son resúmenes de congreso o casos aislados en pocos pacientes. El objetivo de este estudio fue evaluar el éxito del uso de la timoglobulina como terapia de inducción en el primer año posterior al trasplante renal en un centro de tercer nivel de atención del noroeste de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal simple y retrospectivo en 263 trasplantes renales realizados entre 2011 y 2016 en el Centro Médico Nacional del Noroeste del Instituto

patients managed with thymoglobulin induction during the first year of follow-up.

Key words: *Thymoglobulin, graft, transplant, induction therapy, complication.*

Mexicano del Seguro Social de Ciudad Obregón, Sonora. En todos los casos analizados se utilizó timoglobulina como terapia de inducción intraoperatoria, seguida de dosis secuenciales posteriores basadas en el recuento de linfocitos CD3+ circulantes. El protocolo de investigación fue sometido y registrado ante el comité local de investigación del hospital con el número R-2019-2602-003. Se incluyó una muestra histórica de 160 pacientes que contaban con expediente clínico y pruebas de laboratorio completas. Se revisaron las condiciones del paciente previas al trasplante y durante el primer año a partir de las notas médicas y de los estudios realizados. Se definió como trasplante renal exitoso al que presentaba un valor de creatinina menor de 2.5 mg/dL en cualquier momento durante el periodo de seguimiento. El desenlace se evaluó con base en el desarrollo de complicaciones infecciosas, vasculares, urológicas o neoplásicas así como: la aparición de una función retardada, disfunción aguda, rechazo o pérdida del injerto. Toda la información se analizó con ayuda del paquete estadístico IBM SPSS versión 21.0 para Windows. Las variables numéricas y de razón se analizaron con estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central y dispersión. Las variables categóricas y dicotómicas se resumieron mediante el uso de frecuencias y cálculo de intervalos de confianza al 95%. El análisis inferencial se realizó con la prueba de t de Student para muestras independientes en el caso de variables numéricas y de razón. En cambio, las variables dicotómicas y categóricas expresadas en frecuencias se analizaron con χ^2 de Pearson. El riesgo de complicaciones o falla del injerto se evaluó con la prueba de *odds ratio* (razón de momios). Un valor de p igual o menor a 0.05 se consideró como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se revisaron 160 expedientes clínicos de pacientes con trasplante renal realizado entre 2011 y 2016 que recibieron terapia de inducción con timoglobulina. La edad media de los pacientes fue de 40 ± 13.5 años. La mayoría de los pacientes trasplantados pertenecían al género masculino (59%, IC95% = 49 a 69; p = 0.0270);

el 55% (IC95% = 45 a 65; $p = 0.0001$) eran originarios del estado de Sonora (*Cuadro 1*).

La mayoría de los riñones trasplantados provenían de un donador cadavérico (62%, IC95% = 52 a 72; $p = 0.002$). Un 6% de los pacientes tenía el antecedente de trasplante previo (IC95% = -10 a 22; $p = 0.0001$). En relación al panel reactivo de anticuerpos (PRA) los anticuerpos de clase I mostraron reactividad similar ($16.2\% \pm 24.8$; $p = 0.0001$), a los anticuerpos de clase II ($16.4\% \pm 23.5$; $p = 0.0001$). A 10 pacientes se le realizó desensibilización previo al trasplante (6%, IC95% = -9 a 21; $p = 0.0001$). Del total de pacientes, 65 se encontraban en hemodiálisis previo al trasplante (41%, IC95% = 29 a 53; $p = 0.0001$), y 31 (19%; IC95% = 5 a 33; $p = 0.0001$) en modalidad mixta (hemodiálisis y diálisis peritoneal). Sólo el 13% de los pacientes no se encontraba en ningún tipo de terapia de sustitución renal (IC95% = -1 a 27; $p = 0.001$). La hipertensión arterial sistémica fue la comorbilidad más común en los pacientes estudiados (88%, IC95% = 83 a 93; $p = 0.0001$), seguida de otras comorbilidades (30%, IC95% = 17 a 43; $p = 0.0001$) como dislipidemia, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo (*Cuadro 2*).

El promedio de creatinina sérica durante la primera semana fue de 1.79 ± 1.88 mg/dL y al final del primer año fue de 1.32 ± 0.96 mg/dL (*Figura 1*), lo cual sugiere un éxito en relación a la función del injerto trasplantado en el 92% de los casos trasplantados (IC95% = 82 a 96; $p = 0.0001$).

Las principales complicaciones fueron de origen infeccioso (25%, IC95% = 11 a 38; OR = 0.82; $p = 0.60$), de las cuales las de vías respiratorias se presentaron en un 7% de los pacientes (OR = 1.50; $p = 0.04$); com-

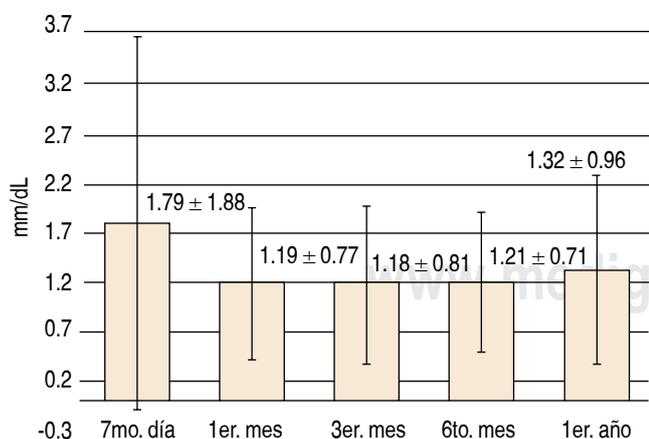


Figura 1. Valores de creatinina sérica durante el primer año en pacientes con trasplante renal.

Cuadro 1. Características sociodemográficas de la población estudiada.

	F	%	IC95%	p
Edad (promedio \pm DE)	40.5		13.5	0.0001
Género				
Masculino	94	59	49 a 69	0.0270
Femenino	66	41	29 a 53	
Origen de nacimiento				
Sonora	88	55	45 a 65	0.0001
Sinaloa	37	23	9 a 37	
Baja California	15	9	-5 a 23	
Baja California Sur	2	1	-13 a 15	
Otras partes del país	11	7	-8 a 22	

DE = Desviación estándar, F = Frecuencia. IC95% = Intervalo de confianza al 95%. Valor de p calculado con prueba χ^2 de Pearson.

plicaciones vasculares en 23 casos (14%, IC95% = 0 a 28; OR = 1.84; $p = 0.22$) que incluían la estenosis de la arteria renal, hemorragias durante el transoperatorio, hematomas y desarrollo de seromas. Un total de 15 pacientes (9%; IC95% = -5 a 23; OR = 9.60; $p = 0.01$) mostró función retardada del injerto, requiriendo el uso de algún tipo de modalidad de terapia sustitutiva a la semana de ser trasplantados. El rechazo renal durante el primer año se presentó en 29 casos (18%, IC95% = 4 a 32; OR = 0.37; $p = 0.03$), siendo el tipo agudo el más común en un 14% (IC95% = -1 a 29; OR = 0.32; $p = 0.04$). No hubo pacientes con rechazo hiperagudo; sin embargo, el 28% del total de pacientes incluidos mostró disfunción aguda del injerto (IC95% = 15 a 41; OR = 0.58; $p = 0.15$), ya sea por complicaciones infecciosas, vasculares o medicamentosas. La toxicidad por inmunosupresores se presentó en el 10% de la población estudiada (IC95% = -5 a 25; OR = 0.73; $p = 0.58$). Durante el periodo de estudio se tuvo la pérdida del injerto en siete pacientes (4%, IC95% = -11 a 19; OR = 1.47; $p = 0.64$) con la necesidad de regreso a la terapia de sustitución renal (*Cuadro 3*).

DISCUSIÓN

La inducción con timoglobulina ha sido ampliamente utilizada como una estrategia para disminuir el riesgo de rechazo agudo en el trasplante renal durante el primer año.¹¹ En nuestro hospital se tuvo una tasa de rechazo agudo del 18% y una alta supervivencia del injerto (mayor del 95%). Nuestros resultados se asemejan a lo reportado por Zaragoza-Salas y cols. en 2015, quienes describen un 15.5% de rechazo

Cuadro 2. Características clínicas y comorbilidades previo al trasplante de la población estudiada.

	F	%	IC95%	p*
Tipo de donador				
Vivo	60	38	26 a 50	0.0020
Cadavérico	100	62	52 a 72	
Trasplante previo	9	6	-10 a 22	0.0001
Panel reactivo de anticuerpos				
Clase I (%)	16.2 ± 24.8			0.0001**
Clase II (%)	16.4 ± 23.5			
Desensibilización previa	10	6	-9 a 21	0.0001
Terapia de sustitución renal previa				
Hemodiálisis	65	41	29 a 53	
Diálisis peritoneal	41	26	13 a 39	
Mixta	31	19	5 a 33	0.0001
Ninguna	21	13	-1 a 27	
Se desconoce	2	1	-13 a 15	
DP previa-tiempo en meses (Promedio ± DE)	13.18 ± 21.6			0.0001**
HD previa-tiempo en meses (Promedio ± DE)	17.96 ± 22.0			0.0001**
Comorbilidades				
Diabetes mellitus	28	17	3 a 31	0.0001
Hipertensión arterial sistémica	141	88	83 a 93	
Cardiopatía isquémica	2	1	-13 a 15	
Insuficiencia cardíaca	3	2	-14 a 18	
Enfermedad pulmonar	4	2	-12 a 16	
Enfermedad inmunológica	7	4	-10 a 18	
Otras	47	30	17 a 43	

DP = Diálisis peritoneal, HD = Hemodiálisis, DE = Desviación estándar, F = Frecuencia. IC95% = Intervalo de confianza al 95%.

* Valor de p calculado con prueba t de Student. ** Valor de p calculado con prueba χ^2 de Pearson.

agudo;¹² Torres-González y cols. en 2015, un 16%,¹³ y Martínez-Mier y cols. en 2016, un 19%.¹⁴ Por otra parte, es sabido que los riñones de donadores cadavéricos presentan mayor frecuencia de rechazo (20%) en comparación con los riñones de donadores vivos relacionados (8%),¹⁵ nuestros resultados son congruentes con estas afirmaciones. Otro estudio publicado por Padiyar y cols. en el que se comparó la eficacia de timoglobulina contra la inmunoglobulina antilinfocítica de caballo (ATGAM) como agentes inductores, y se concluyó que el uso de la timoglobulina muestra menor rechazo agudo (4% contra 25%) y mayor supervivencia en relación a la pérdida del injerto o el rechazo (98% contra 63%).¹⁶ Por último, en un estudio realizado por Costa de Oliveira y cols. en el que se analizó el uso de la timoglobulina comparado con anticuerpos monoclonales anti-IL2R (basiliximab) en relación a la pérdida del injerto, se observó que la terapia con ti-

moglobulina se asoció a una reducción significativa de rechazo agudo a un año de tratamiento (19.6% contra 45.7%),¹⁷ lo cual nos permite concluir que la timoglobulina es más efectiva que otros inmunosupresores.

En relación a la pérdida del injerto se sabe que puede ocurrir entre un 6% y 15% un año posterior al trasplante,⁸ en nuestro caso fue sólo del 4%.

Este estudio tuvo limitaciones como fue el tamaño de muestra que disminuyó al no encontrarse el 100% de los expedientes clínicos, así como el intervalo de estudio que podría aumentarse en un futuro. Sin embargo, consideramos que nuestros resultados son similares a lo reportado en otras series y nos permiten tener un acercamiento al comportamiento del uso de la timoglobulina en nuestros pacientes. Por último, se recomienda realizar estudios con un mayor seguimiento y tamaño de muestra que permita evaluar a largo plazo el uso de la timoglobulina en relación a la toxi-

Cuadro 3. Complicaciones durante el primer año postrasplante.

	F	%	IC95%	OR	p
Infeciosas	41	25	11 a 38	0.82	0.60
Tejidos blandos	8	5	-10 a 20	1.71	0.45
Vías respiratorias bajas	11	7	-8 a 22	1.50	0.04
Gastrointestinales	10	6	-9 a 21	1.26	0.76
Tracto urinario	15	9	-5 a 23	1.74	0.35
Vasculares**	23	14	0 a 28	1.84	0.22
Urológicas [†]	13	8	-7 a 23	0.48	0.20
Neoplasias [‡]	1	1	-19 a 21	0.62	0.43
Función retardada del injerto	15	9	-5 a 23	9.60	0.01
Rechazo del injerto	29	18	4 a 32	0.37	0.03
Agudo	22	14	-1 a 29	0.32	0.04
Crónico	5	3	-12 a 18	1.11	0.90
Toxicidad por inmunosupresores	16	10	-5 a 25	0.73	0.58
Disfunción aguda del injerto	45	28	15 a 41	0.58	0.15
Otras complicaciones [§]	30	19	5 a 33	2.84	0.02
Pérdida del injerto	7	4	-11 a 19	1.47	0.64

* Estenosis de arteria renal del injerto, hemorragia transoperatoria, hematoma y seroma.

[†] Fístula urinaria, estenosis ureteral, litiasis del injerto, reflujo vesicoureteral y sangrado de anastomosis ureteral.

[‡] Cáncer apendicular.

[§] Dehiscencia de herida quirúrgica, hernia incisional, eritema nodoso, glomerulonefritis del injerto, dehiscencia de herida, hernia incisional, paro cardiorrespiratorio, derrame pleural y nefropatía del injerto.

DP = Diálisis peritoneal, HD = Hemodiálisis, DE = Desviación estándar, F = Frecuencia.

IC95% = Intervalo de confianza al 95%, OR = Razón de momios (*odds ratio*).

* Valor de p calculado con prueba χ^2 de Pearson.

cidad, el rechazo agudo o crónico y la presencia de complicaciones.

Agradecimientos

Se agradece al personal administrativo y del Servicio de Trasplantes y de Donación de Órganos y Tejidos del Hospital de Especialidades Núm. 2, Unidad Médica de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social en Ciudad Obregón, Sonora por el apoyo para la realización de este estudio.

REFERENCIAS

- Lastiri HS. Enfermedad renal crónica en México: una política nacional todavía pendiente. En: Tamayo OJ, Lastiri QH. Academia Nacional de Medicina de México. La enfermedad renal crónica en México. Hacia una política nacional para enfrentarla. México: Intersistemas; 2016. p. 1-16.
- García GG, Harden P, Chapman J. El papel global del trasplante renal. *Nefrología*. 2012; 32 (1):1-6.
- Renjel CF. Trasplante renal: una mejor alternativa para los nefrópatas crónicos. *Rev Cient Cienc Med*. 2010; 13 (1): 25-30.
- Starzl TE, Marchioro TL, Hutchinson A et al. The clinical use of antilymphocyte globulin in renal homotransplantations. *Transplantation*. 1967; 5 (4): 1100-1105.
- Moreso F, Hernández D. ¿Ha mejorado la supervivencia del injerto tras el trasplante renal en la era de la moderna inmunosupresión? *Nefrología*. 2013; 33 (1): 14-26.
- Aguirre-Mendoza FM, González-González AF, Paz-Solís P, Bazán-Borges AF, Portilla-Flores VH, Ramírez-Sáenz F. Inmunosupresión de inducción en trasplante renal alogénico. Evaluación de resultados. *Rev Hosp Jua Mex*. 2008; 75 (3): 183-189.
- Hricik DE. Transplant immunology and immunosuppression: core curriculum 2015. *Am J Kidney Dis*. 2015; 65 (6): 956-966.
- Vega-Rojano L, Soto-Miranda E, Budar-Fernández LF, Moreno-Ley PI, Martínez-Mier G. Experiencia mexicana con el uso de terapia de inducción con timoglobulina en trasplante renal. Revisión global de la literatura y análisis de sus resultados. *Rev Mex Traspl*. 2017; 6 (2): 67-74.
- Laftavi MR, Alnimri M, Weber-Shrikant E, Kohli R, Said M, Patel S et al. Low-dose rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab induction therapy in low-risk renal transplant recipients: 8-year follow-up. *Transplant Proc*. 2011; 43 (2): 458-461.
- Noël C, Abramowicz D, Durand D, Mourad G, Lang P, Kessler M et al. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 1385-1392.
- Requiao-Moura LR, Tonato EJ, Arruda-Ferraz E et al. Immunological induction with thymoglobulin: reduction in the number of doses in renal transplant from deceased donor. *Einstein*. 2011; 9 (1 Pt 1): 56-65.
- Zaragoza-Salas TA, Rogel-Rodríguez JF, Ojeda-Cervantes M, Racher-Chávez A, González-Toledo R, Noriega-Salas AL

- et al. 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. *Rev Mex Traspl.* 2015; 4 (1): 7-12.
13. Torres-González M, Solís-Vargas E, Cortés-Sanabria L, Santiago-Pedroza O, Gómez-Navarro B. Inducción con timoglobulina versus antagonistas del receptor IL-2 (IL2-RA) en receptores renales de donador de muerte encefálica (DME): supervivencia del paciente y rechazo del injerto a un año. *Rev Mex Traspl.* 2015; 4 (S1): S122.
14. Martínez-Mier G, Moreno-Ley PI, Soto-Miranda E, Méndez-López MT, Buddar-Fernández L, Aguilar-Sandoval E et al. Inducción con timoglobulina en receptores de trasplante renal de donante vivo: experiencia de un centro mexicano. *Rev Mex Traspl.* 2016; 5 (S1): S39.
15. Hardinger KL, Schnitzler MA, Koch MJ, Labile E, Stirnemann PM, Miller B et al. Thymoglobulin induction is safe and effective in live-donor renal transplantation: a single center experience. *Transplantation.* 2006; 81 (9): 1285-1289.
16. Padiyar A, Augustine JJ, Hricik DE. Induction antibody therapy in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54 (5): 935-944.
17. Costa de Oliveira CM, Morais-Gomes D, Reuber C et al. Deceased kidney transplantation with thymoglobulin versus anti-IL2R monoclonal antibody induction. A paired kidney analysis. *JBT J Bras Transpl.* 2011; 14: 1495-1540.

Correspondencia:

Dr. José Manuel Ornelas Aguirre

Paseo del Jardín Núm. 2106,

Fracc. El Paraíso, 85039, Cd. Obregón, Sonora,

México.

Tel: (644) 2468124

E-mail: jmoapat@gmail.com