

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

“Efectividad de la timoglobulina en dosis baja en comparación con basiliximab como terapia de inducción en receptores de trasplante renal con riesgo inmunológico bajo para reducir la incidencia de rechazo agudo a los 3 meses”

Tesis presentada por:

Emmanuel Alejandro Fuentes Hernández

Para obtener el grado de Especialista en:

Nefrología

Asesores:

Dra. Ana Cristina Reynoso Maldonado

Dr. Alfredo Chew Wong

Dr. Rafael Reyes Acevedo

Dra. Dulce María Macías Díaz

Aguascalientes, Aguascalientes, 22 de noviembre de 2024

Aprobaciones



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

CEI-CI/062/24
Aguascalientes, Ags., a 25 de julio de 2024

DR. EMMANUEL ALEJANDRO FUENTES HERNÁNDEZ
R3 NEFROLOGÍA
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación y de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, han decidido **APROBAR** el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

• **"EFECTIVIDAD DE LA TIMOGLOBULINA EN DOSIS BAJA EN COMPARACIÓN CON BASILIXIMAB COMO TERAPIA DE INDUCCIÓN EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL CON RIESGO INMUNOLÓGICO BAJO PARA REDUCIR LA INCIDENCIA DE RCHAZO AGUDO A LOS 3 MESES"**

Autores: **DRA. ANA CRISTINA REYNOSO MALDONADO**.- Médico Especialista en Nefrología
DR. ALFREDO CHEW WONG.- Profesor Titular de Nefrología
DR. RAFAEL REYES ACEVEDO.- Médico Especialista Cirugía de Trasplante
DR. DULCE MARIA MACIAS DIAZ.- Médico Especialista en Nefropatología
DR. JUAN LUIS VILLALOBOS DELGADO.- Médico Residente de cuarto año

En virtud de que se cumplió con los requisitos establecidos por ambos comités por cual se otorga el número de registro: **2024-R-16**

Con tiempo de vigencia: **6 meses de julio de 2024 a enero de 2025**

Sin otro particular, se solicita a los investigadores ajustarse a su periodo de vigencia del proyecto, reportar avance del proyecto de forma semestral en el mes de diciembre mediante el formato de "Avances de protocolos" y al concluirse, reportar estado del estudio, incidencias y eventos, además entregar resumen de resultados obtenidos y de los productos generados.

ATENTAMENTE

DR. SALVADOR ISRAEL MACIAS HERNANDEZ
ENCARGADO DE LA PRESIDENCIA DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. JAIME ASael LOPEZ VALDEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
VOCAL SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



449 9 94 67 20

www.issea.gob.mx

Av. Manuel Gómez Morin S/N
Fracc. Alameda, C.P. 20259





**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**"EFECTIVIDAD DE LA TIMOGLOBULINA EN DOSIS BAJA EN
COMPARACIÓN CON BASILIXIMAB COMO TERAPIA DE
INDUCCIÓN EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL CON
RIESGO INMUNOLÓGICO BAJO PARA REDUCIR LA INCIDENCIA
DE RECHAZO AGUDO A LOS 3 MESES"**

Tesis presentada por:

Fuentes Hernández Emmanuel Alejandro

Para obtener el grado de:

Médico Nefrólogo

Asesores de tesis:

Dr. Ana Cristina Reynoso Maldonado
Especialista de Nefrología

Dr. Alfredo Chew Wong
Especialista de Nefrología y Medicina Interna

Dr. Rafael Reyes Acevedo
Especialista en Cirugía de Trasplante

Dra. Dulce María Macías Díaz
Especialista en Nefropatología

Aguascalientes, Aguascalientes, a 20 de Noviembre del 2024



Aguascalientes, Aguascalientes, a 20 de noviembre de 2024

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PRESENTE


Estimado doctor Flores Parkman Sevilla en respuesta a la petición hecha por el doctor Fuentes Hernández Emmanuel Alejandro, relacionada a presentar una carta de aceptación del trabajo de tesis con titulación de:

“Efectividad de la timoglobulina en dosis baja en comparación con basiliximab como terapia de inducción en receptores de trasplante renal con riesgo inmunológico bajo para reducir la incidencia de rechazo agudo a los 3 meses”

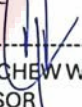
Me permito informarle que, una vez corregido y aceptado el documento, considero que cumple cabalmente con los requisitos para su aceptación e impresión final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE




DRA. ANA CRISTINA REYNOSO MALDONADO
ASESOR



DR. ALFREDO CHEW WONG
ASESOR



DR. RAFAEL REYES ACEVEDO
ASESOR



DRA. DULCE MARÍA MACÍAS DÍAZ
ASESOR



449 0 04 67 20



www.issea.gob.mx



Av. Manuel Gómez Morán S/N
Fracc. Alameda, C.P. 20259



DR. SERGIO RAMÍREZ GÓNZALEZ
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
PRESENTE

Por medio de la presente como TUTORES designados del estudiante **FUENTES HERNÁNDEZ EMMANUEL ALEJANDRO** con número de registro: 2024-R-16, quien realizó la tesis titulada: **"EFECTIVIDAD DE LA TIMOGLOBULINA EN DOSIS BAJA EN COMPARACIÓN CON BASILIXIMAB COMO TERAPIA DE INDUCCIÓN EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL CON RIESGO INMUNOLÓGICO BAJO PARA REDUCIR LA INCIDENCIA DE RECHAZO AGUDO A LOS 3 MESES"**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que ella pueda proceder a imprimirlo, así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DRA. ANA CRISTINA REYNOSO MALDONADO
Tutor de tesis. Nefrología. Centenario Hospital Miguel Hidalgo

DR. ALFREDO CHEW WONG
Tutor de tesis. Nefrología. Centenario Hospital Miguel Hidalgo

DR. RAFAEL REYES ACEVEDO
Asesor de tesis

DRA. DULCE MARÍA MACÍAS DÍAZ
Asesor de tesis

Aguascalientes, Aguascalientes, a 20 de noviembre del 2024

- *c.c.p. interesado
- *c.c.p. Secretaria Técnica del Programa de Posgrado



440 0 04 87 20

www.issea.gob.mx

Av. Manuel Gómez Morán S/N
Fracc. Alameda, C.P. 20250



"EFECTIVIDAD DE LA TIMOGLOBULINA EN DOSIS BAJA EN COMPARACIÓN CON BASILIXIMAB COMO TERAPIA DE INDUCCIÓN EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL CON RIESGO INMUNOLÓGICO BAJO PARA REDUCIR LA INCIDENCIA DE RECHAZO AGUDO A LOS 3 MESES"

HOJA DE AUTORIZACIONES



DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. ALFREDO CHEW WONG
JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA

DR. ALFREDO CHEW WONG
PROFESOR TITULAR DEL GRADO EN NEFROLOGÍA

DRA. ANA CRISTINA REYNOSO MALDONADO
ASESOR DE TESIS

DR. RAFAEL REYES ACEVEDO
ASESOR DE TESIS

DRA. DULCE MARÍA MACÍAS DÍAZ
ASESOR DE TESIS



449 0 94 87 20

www.issea.gob.mx

Av. Manuel Gómez Morán S/N
Fracc. Alameda, C.P. 20250

Lux Médica 🔔 👤

Envíos

Mi lista 1 [Archivos](#) Ayuda

Mis envíos asignados [Filtros](#) [Nuevo envío](#)

7853 **Fuentes Hernandez** Envío [Ver](#) ▼

Inducción con timoglobulina a dosis baja contra basiliximab en trasplante renal de riesgo inmunológico...



Agradecimientos

A mi familia por brindarme su apoyo y amor.

A mis asesores de tesis, la Dra. Ana Cristina, el Dr. Alfredo, y a la Dra. Elizabeth Guadalupe, Dra. Guadalupe por sus enseñanzas, y su ejemplo de trabajo y dedicación.

A mis maestros y a mis compañeros.



Dedicatoria

A mis padres, Yolanda y Pedro



Índice General

Índice de Tablas.....	3
Acrónimos y abreviaturas	4
Resumen.....	6
Abstract	7
Introducción	8
Planteamiento del problema	9
Objetivos	9
Pregunta de investigación	9
Justificación	10
Viabilidad.....	11
Marco teórico	11
Trasplante renal	11
Riesgo inmunológico	12
Tratamiento inmunosupresor	13
Basiliximab	13
Timoglobulina	14
Estudios comparativos de timoglobulina contra basiliximab	15
Timoglobulina a dosis baja	16
Antecedentes.....	17
Hipótesis.....	19
Objetivo primario	19
Objetivos secundarios.....	20
Metodología	21
Tipo de estudio	21
Diseño metodológico	21
Límites de espacio y tiempo	21
Población	21
Muestra (tipo y tamaño).....	21
Criterios de inclusión.....	22

Criterios de exclusión	22
Criterios de eliminación	23
Definición operacional de variables	23
Tabla operacional de variables	24
Instrumento	27
Procedimientos	29
Análisis estadístico	31
Recursos humanos, materiales y económicos	31
Cronograma de actividades	32
Consideraciones éticas y legales	32
Resultados.....	32
Discusión	36
Conclusiones	37
Glosario.....	38
Bibliografía	40
Anexos	44
 Consentimiento informado	45

Índice de Tablas

Tabla 1. Tabla operacional de variables	24
Tabla 2. Apartados e ítems de instrumento de recolección de datos	27
Tabla 3a. Características basales. Variables cuantitativas	33
Tabla 3b. Características basales. Variables cualitativas	33
Tabla 4. Resultados. Variables cuantitativas	35
Tabla 5. Calendario de actividades	44



Acrónimos y abreviaturas

A: albuminuria

ABO: antígenos eritrocitarios ABO

ADE: anticuerpos anti-HLA donante-específicos

ATG: globulina anti-timocito

CD: Antígenos del grupo de diferenciación de leucocitos

CDC: Prueba de compatibilidad cruzada de citotoxicidad dependiente del complemento

CF: citometría de flujo

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CMV: citomegalovirus

Cols.: colaboradores

DE: desviación estándar

DF: donador fallecido

DV: donador vivo

ERC: Enfermedad renal crónica

FDA: United States Food and Drug Administration

G: Grado

GEFyS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

HLA: Human leucocyte antigen, antígenos leucocitarios humanos

HLA-DR: HLA-isotipo DR

HR: hazard ratio, razón de riesgo

IC: intervalo de confianza

IgG1: inmunoglobulina G1

IL-2: Interleucina 2

IL-2Ra: antagonista de receptor de IL-2

IMC: Índice de masa corporal

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

LD: donador vivo

M2: metros cuadrados

ME: muerte encefálica

MMF: micofenolato mofetil

MPA: ácido micofenólico

NK: células asesinas naturales

PRA: panel reactivo de anticuerpos

RAPB: rechazo agudo probado por biopsia

rATG: globulina anti-timocito obtenida de conejo, Timoglobulina

RCA: rechazo celular agudo

RR: riesgo relativo

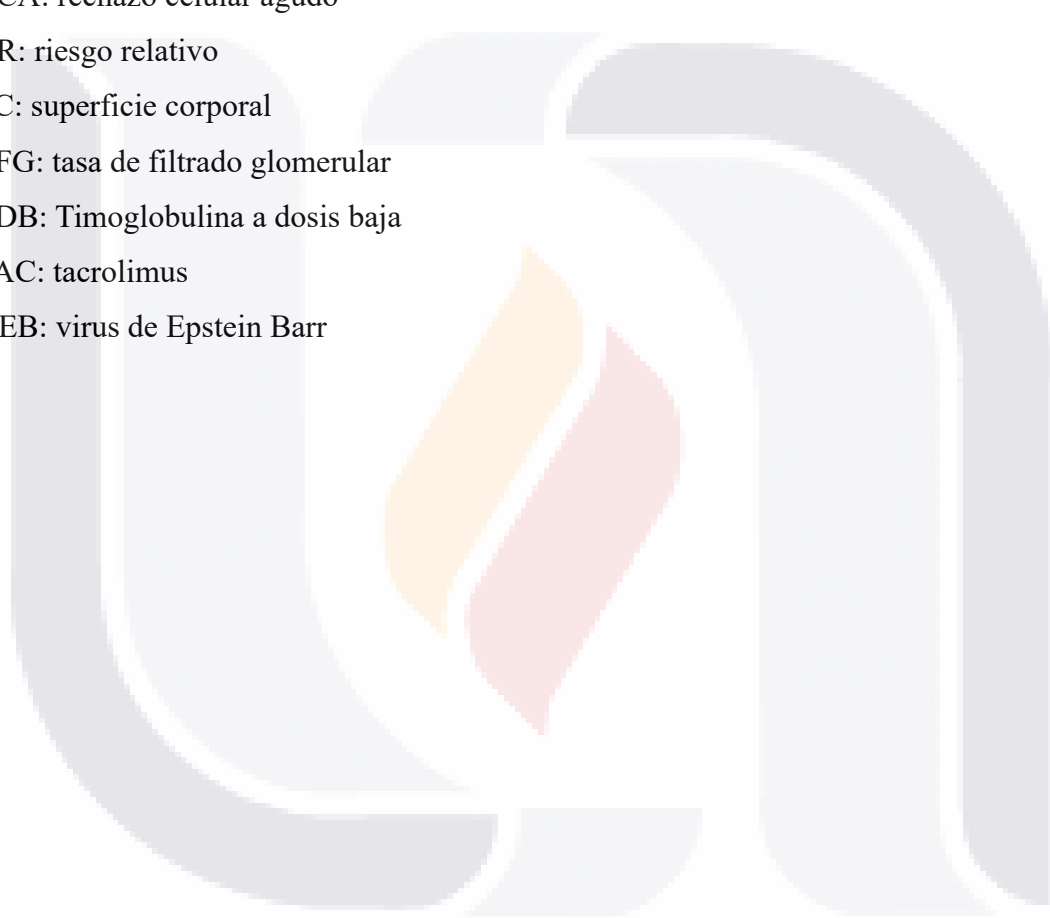
SC: superficie corporal

TFG: tasa de filtrado glomerular

TDB: Timoglobulina a dosis baja

TAC: tacrolimus

VEB: virus de Epstein Barr



Resumen

La enfermedad renal crónica en etapa terminal tiene una tasa alta de mortalidad, la cual se puede reducir a la mitad con el trasplante renal. El rechazo agudo es causa frecuente de pérdida del injerto en el primer año del trasplante renal. El tratamiento de inducción reduce las tasas de rechazo. **Objetivo general**, evaluar la efectividad de la timoglobulina en dosis baja comparada con basiliximab para reducir el rechazo agudo a los 3 meses postrasplante en pacientes con bajo riesgo inmunológico. **Material y métodos**, es un ensayo clínico, aleatorizado y abierto, que inició el 25 de marzo de 2024, y reclutó pacientes receptores de riñón de donador vivo sometidos a trasplante renal de bajo riesgo inmunológico, asignados a dos grupos. El grupo basiliximab recibió una dosis total de basiliximab 40 mg, y el grupo timoglobulina, una dosis total de 3 mg/kg de peso real. Se realizó biopsia percutánea de injerto de protocolo a los 3 meses del trasplante. Se calculó un tamaño de muestra de 17 pacientes por grupo. Como **resultados**, se incluyeron 7 pacientes en grupo timoglobulina, y 8 pacientes en grupo basiliximab, con eliminación de 1 paciente de grupo basiliximab por pérdida de seguimiento. Se reportaron biopsias de injerto de 9 pacientes, con presencia de rechazo mixto en un paciente en grupo basiliximab. Un paciente en grupo timoglobulina presentó infección por citomegalovirus. **Conclusiones**: El tratamiento de inducción con Timoglobulina en dosis baja comparada con basiliximab no disminuyó el riesgo de rechazo de injerto en los pacientes receptores de trasplante renal de riesgo inmunológico bajo. Faltó poder estadístico y tiempo de seguimiento, por tanto se justifica continuar el estudio a largo plazo. **Palabras clave**: Trasplante renal, Tratamiento de inducción, Rechazo.

Abstract

End-stage chronic kidney disease has a high mortality rate, which can be reduced by half with kidney transplantation. Acute rejection is a frequent cause of graft loss in the first year of kidney transplantation. Induction treatment reduces rejection rates. General **objective**, to evaluate the effectiveness of low-dose thymoglobulin compared to basiliximab in reducing acute rejection at 3 months post-transplant in patients with low immunological risk. **Material and methods**, it is a randomized, open-label clinical trial, which began on March 25, 2024, and recruited patients who received kidney from a living donor undergoing kidney transplantation with low immunological risk, assigned to two groups. The basiliximab group received a total dose of basiliximab 40 mg, and the thymoglobulin group, a total dose of 3 mg/kg of actual weight. A percutaneous biopsy of the protocol graft was performed 3 months after transplantation. A sample size of 17 patients per group was calculated. As a **result**, 7 patients were included in the thymoglobulin group and 8 patients in the basiliximab group, with 1 patient being eliminated from the basiliximab group due to loss to follow-up. Graft biopsies were reported from 9 patients, with mixed rejection in one patient in the basiliximab group. One patient in the thymoglobulin group presented cytomegalovirus infection. **Conclusions**: Induction treatment with low-dose thymoglobulin compared with basiliximab did not reduce the risk of graft rejection in renal transplant recipients with low immunological risk. Statistical power and follow-up time were lacking, therefore, continuing the study in the long term is justified. **Keywords**: Renal transplant, Induction treatment, Rejection.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) contribuye a la morbilidad y mortalidad de enfermedades no comunicables a nivel mundial. (1) De acuerdo a KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), el tratamiento de elección de la ERC etapa 5, es el trasplante renal, que puede reducir el riesgo de muerte en 50% sobre la diálisis (2). La supervivencia del injerto renal y del paciente ha mejorado a lo largo del tiempo. En receptores de injerto renal de donante fallecido, en el periodo de 1996 a 1999, la supervivencia del injerto a 10 años era de 42.3%, y se incrementó a 53.6% en periodo del 2008 a 2011. Para ambos periodos la supervivencia del paciente a 10 años, también se incrementó de 60.5% a 66.9%. (3) La mejoría de los resultados a largo plazo se ha atribuido a menores tasas de rechazo agudo, mejores técnicas de pruebas cruzadas pretrasplante, vigilancia y profilaxis de infecciones virales, y a mejoría en tratamientos de rechazo agudo, infecciones virales, enfermedades cardiovasculares, y cáncer postrasplante. Se deben realizar esfuerzos para mejorar las tasas de supervivencia, con especial enfoque en la calidad del órgano, prevención y tratamiento del rechazo agudo, enfermedad cardiovascular, infección y cáncer. (4) En los pacientes receptores de trasplante renal, existen factores de riesgo de rechazo, de acuerdo a los cuales se clasifica el riesgo inmunológico. La KDIGO recomendó el uso de basiliximab como tratamiento de inducción de primera línea de trasplante renal, y sugiere el uso de timoglobulina en dosis convencional en riesgo inmunológico alto. En pacientes con riesgo inmunológico bajo, en estudios retrospectivos, se ha comparado timoglobulina a dosis baja contra basiliximab, con eficacia comparable en reducción de rechazo.(2) Más adelante se mencionan estudios que encuentran menores tasas de rechazo en pacientes que recibieron timoglobulina en dosis baja, por lo que existe la necesidad de evaluar la efectividad de la inducción con timoglobulina a dosis baja en comparación con basiliximab para reducir el rechazo agudo del injerto en pacientes con riesgo inmunológico bajo.

Planteamiento del problema

El objetivo de la inmunosupresión es prevenir la pérdida del aloinjerto por rechazo, sin aumentar el riesgo de infecciones y neoplasias.

En contexto del trasplante renal, surge la necesidad de determinar la efectividad y seguridad de diferentes esquemas de inmunosupresión en la prevención del rechazo agudo y la minimización de las complicaciones asociadas.

A pesar de la evolución de los esquemas de inmunosupresión se continúa presentando una tasa de rechazo a los 6 meses de alrededor de 15%.

Objetivos

Comparar la efectividad con el uso de basiliximab en comparación con timoglobulina a dosis baja como inmunosupresores de inducción en pacientes receptores de trasplante renal de donador vivo con riesgo inmunológico bajo para reducir el rechazo agudo a los 3 meses.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la efectividad de la inmunosupresión con timoglobulina a dosis baja en comparación con basiliximab dosis convencional para reducir la incidencia de rechazo agudo a los 3 meses post trasplante en pacientes con riesgo inmunológico bajo?

Justificación

El rechazo agudo es una de las principales causas de pérdida del injerto en el primer año del trasplante renal y su manejo incrementa los costos de la atención. El tratamiento de inducción con anticuerpos reduce las tasas de rechazo.

Existe la necesidad de determinar cuál de las terapias de inmunosupresión entre basiliximab o timoglobulina a dosis baja proporciona una mejor prevención del rechazo del injerto renal durante los primeros 3 meses post trasplante. Una comparación directa entre estos regímenes podría identificar cuál es más efectivo en esta etapa temprana y así mejorar los resultados a corto plazo del trasplante renal.

Determinar la inmunosupresión de inducción más efectiva y segura para prevenir el rechazo del injerto renal puede ayudar a optimizar el uso de recursos médicos al reducir la necesidad de tratamientos adicionales o terapias de rescate.

El uso de dosis bajas de inmunosupresores busca reducir la incidencia de efectos adversos asociados con la inmunosupresión, como infecciones, toxicidad renal y neoplasias. Comparar la seguridad y tolerabilidad de basiliximab y timoglobulina a dosis baja permitirá identificar el régimen que minimiza mejor estos efectos adversos sin comprometer la prevención del rechazo.

La prevención exitosa del rechazo del injerto renal y la minimización de los efectos adversos de la inmunosupresión pueden tener un impacto positivo significativo en la calidad de vida de los pacientes receptores de trasplante renal, al mejorar la función renal y reducir el riesgo de complicaciones médicas.

En resumen, este estudio tiene el potencial de proporcionar evidencia crucial para guiar la práctica clínica local en el manejo inmunosupresor de pacientes receptores de trasplante renal, con el objetivo de mejorar los resultados a corto plazo y la calidad de vida de los pacientes.

Viabilidad

En el programa de trasplante renal, se cuenta con financiamiento para estudios durante el seguimiento del estudio tras la aprobación por comité de ética e investigación, además de infraestructura y personal requerido durante la duración del estudio.

Marco teórico

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) es un importante contribuyente a la morbilidad y mortalidad de enfermedades no comunicables a nivel mundial. (1) De acuerdo a la KDIGO, se define como anomalías de la función o estructura renal, presentes al menos 3 meses, con compromiso de la salud. Se clasifica de acuerdo a la etiología, estadio de tasa de filtrado glomerular (TFG) del grado 1 al 5 (G1-G5), y categoría de albuminuria de grado 1 a 3 (A1-A3). Como prueba inicial recomendada para estimar la TFG, se utiliza el valor de creatinina sérica y una ecuación de estimación por la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Los factores de riesgo más comunes son la hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardiovascular y previamente haber presentado lesión renal aguda o enfermedad renal aguda.(5)

Trasplante renal

El trasplante renal es el tratamiento de elección en la ERC G5, y puede reducir el riesgo de muerte en 50% comparado con la diálisis (2). El sistema inmunitario, ha evolucionado a una compleja organización de respuestas celulares, anticuerpos y citocinas, para proteger al huésped contra patógenos externos, previniendo la autolesión. En el trasplante, la activación de estos sistemas ocasiona lesión y rechazo del aloinjerto. (6) El rechazo del aloinjerto es

una de las principales causas de pérdida del injerto renal. La clasificación de Banff define dos formas patogénicas del rechazo, el rechazo mediado por células T, y el rechazo mediado por anticuerpos. En algunos casos ocurren de forma concurrente (rechazo mixto).(7)

Riesgo inmunológico

La presencia de factores de riesgo de rechazo agudo, determinan el “riesgo inmunológico”, este último cuenta con una definición heterogénea en la literatura. Brennan y cols. definieron “riesgo alto” en trasplante de donador fallecido de acuerdo al tiempo de isquemia fría y características del donante fallecido con un algoritmo complejo.(8) Noel y cols. lo definieron con factores del receptor: panel reactivo de anticuerpos (PRA) actual >30%, PRA máxima >50%, segundo trasplante si el primero se perdió por rechazo dentro de los 2 años, y tercer o cuarto trasplante. (9) Hanaway y cols. lo define con factores del receptor: afroamericano, retrasplante o PRA actual >20%. (9) Las guías KDIGO, definen “factores de riesgo para rechazo agudo” a factores del donante: mayor edad del donante, y tiempo de isquemia fría >24 h. Y a factores del receptor: mayor número de mismatches de HLA, edad del destinatario más joven, etnia afroamericana, PRA >0%; presencia de anticuerpos anti-HLA donante-específicos (ADE); Incompatibilidad ABO. (2) Hardinger y cols. proponen que la elección de tratamiento de inducción sea de acuerdo a una evaluación del riesgo, siendo riesgo inmunológico menor: cero mismatch de HLA, donante vivo, etnia caucásica, PRA bajo, ausencia de ADE, compatibilidad del grupo sanguíneo, función inmediata del injerto, tiempo corto de isquemia fría, y primer trasplante. Riesgo inmunológico mayor: aumento del número de mismatches de HLA, receptor más joven con donante de mayor edad, etnia afroamericana, PRA elevado, presencia de ADE, incompatibilidad del grupo sanguíneo, retraso en el inicio de la función del injerto, tiempo prolongado de isquemia fría y retrasplante.(10) Morales-Buenrostro y cols. considera “mediano-riesgo bajo”, a los pacientes sin anticuerpos medibles, y “riesgo bajo” al receptor que comparte dos haplotipos con su donante. (11) Para fines del presente estudio se definirá como bajo riesgo inmunológico: 1) Sin antecedente de trasplante renal previo, 2) Donador renal vivo, 3) Prueba de compatibilidad cruzada de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) o

citometría de flujo (CF) negativas y 4) Ausencia de anticuerpos anti-HLA en suero del receptor.

Tratamiento inmunosupresor

La combinación de medicamentos inmunosupresores inhiben la activación y proliferación de células T, y previenen el rechazo del injerto y la pérdida injerto. (6) La principal meta de la inmunosupresión es prevenir el rechazo al aloinjerto, preservando una función suficiente de las defensas inmunes que protejan al receptor de infección y el cáncer. Los tres pilares de la inmunosupresión son el tratamiento de inducción o profilaxis del rechazo agudo, el tratamiento de mantenimiento, y el tratamiento del rechazo agudo.(12) El tratamiento de inducción se refiere al uso de inmunosupresión de alta intensidad al tiempo del trasplante, con anticuerpos dirigidos a las vías de activación de células T, con el objetivo de evitar el rechazo agudo temprano y pérdida del injerto. Actualmente se utiliza inducción en 91.9% de los trasplantes renales. Los anticuerpos policlonales se han obtenido al inmunizar especies heterólogas (caballo o conejo) con linfocitos puros, de esta última especie obteniéndose la globulina anti-timocito de conejo (timoglobulina, rATG). Mediante técnicas de hibridación celular somática se desarrollaron anticuerpos monoclonales específicos, como el basiliximab. (13)

Basiliximab

El basiliximab (IL-2Ra, anti-CD25) es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico (ratón/humano), específico para la subunidad alfa del receptor de IL-2 (CD25), en el paso posterior a las señales 1 y 2 de activación de las células T. No causa depleción linfocitaria, pero afecta la respuesta de los linfocitos T a los antígenos (14). El basiliximab fue el primer fármaco de inducción aprobado por la United States Food and Drug Administration (FDA), indicado en profilaxis de rechazo agudo del injerto renal. (9) Se administra en dosis total estándar o convencional de 40 mg, dado en dos dosis de 20 mg. La primer dosis se debe administrar vía intravenosa en bolo o en infusión para 20-30 minutos, dentro de 2 horas previas a la cirugía de trasplante. La segunda dosis de 20 mg, se administra 4 días después

del trasplante. (15) Podemos resumir la evidencia del uso clínico de basiliximab vs no inducción con el metanálisis de estudios clínicos aleatorizados, realizado por Webster y cols. donde los IL2Ra vs placebo, redujeron el rechazo agudo probado por biopsia (RAPB) a 1 año con RR 0.72 (IC 95%, 0.64 a 0.81), y menor enfermedad por citomegalovirus (CMV) RR 0.81 (IC 95% 0.68 a 0.97). No redujeron la pérdida del injerto posterior a 1 año. (16) A partir de este estudio la KDIGO emitió la recomendación de usar basiliximab como tratamiento de inducción de primera línea en trasplante renal, pero sugiere usar un agente depletor de linfocitos en lugar de basiliximab en riesgo inmunológico alto. (2)

Timoglobulina

La globulina anti-timocito obtenida de conejo (Timoglobulina, rATG) es un anticuerpo policlonal contra los antígenos de linfocitos humanos(17). Se obtiene al inmunizar conejos con timocitos humanos, resultando una fracción de IgG del suero que se purifica y pasteuriza para su uso. La rATG se une a antígenos de superficie de linfocitos T, y en menor grado en las células B, monocitos y neutrófilos, con la posterior depleción de los linfocitos, por lisis dependiente de complemento y apoptosis inducida por activación de células T. (14) Se produce un depleción profunda de linfocitos CD2+, CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+ y CD45+, dentro de las primeras 24 horas de la administración, con una duración de al menos 22 meses. (9) En 1998, se aprobó su indicación en el tratamiento del rechazo celular agudo, y en 2017, para profilaxis de rechazo en pacientes con trasplante renal, con uso concomitante de inmunosupresión de mantenimiento. La dosis óptima de inducción no se conoce, y varía de acuerdo al centro de trasplante, usándose regularmente dosis acumulada de 5 a 6 mg/kg de peso corporal. La dosis debe reducirse a la mitad si el recuento de glóbulos blancos está entre 2000 y 3000 células/mm³ o si el recuento de plaquetas está entre 50000 y 75000 células/mm³. Se debe considerar suspender el tratamiento con Timoglobulina si el recuento de leucocitos cae por debajo de 2000 células/mm³ o si el recuento de plaquetas cae por debajo de 50.000 células/mm³. Se contraindica su uso en alergia o reacción anafiláctica a proteínas de conejo, e infecciones agudas o crónicas activas. Se deben monitorizar reacciones adversas, efectos hematológicos, infección, y malignidad posterior a su uso. Las reacciones adversas más comunes son infección del tracto urinario, dolor abdominal, hipertensión, náuseas,

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

dificultad para respirar, fiebre, dolor de cabeza, ansiedad, escalofríos, aumento de los niveles de potasio en la sangre, recuentos bajos de plaquetas y glóbulos blancos. (17) La eficacia de timoglobulina vs no inducción se evaluó por Mourad y colaboradores, en un estudio aleatorizado, prospectivo, abierto y multicéntrico, donde compararon la administración de inducción con timoglobulina 1.25 mg/kg/día de durante 10 días (n=151), contra no inducción (n=158), en pacientes que recibieron un trasplante de donador fallecido, y que recibieron triple terapia con tacrolimus, esteroide y azatioprina. A los 12 meses se reportó una reducción significativa del rechazo agudo confirmado con biopsia presente en 15.2% del grupo de inducción vs 30.4% de no inducción. La sobrevida del paciente y el injerto fue similar en ambos grupos. Los pacientes en el grupo de rATG, presentaron mayor tasa de infección por CMV, leucopenia, fiebre, herpes simple, y trombocitopenia. Presentaron enfermedad de suero en 10.6% de los pacientes. (18) La dosis de inducción utilizada en los estudios clínicos varía desde 1-6 mg/kg/dosis de 1 a 10 días, y más frecuentemente de 1.5 mg/kg de 3-5 días. (16) Guk-Turner y cols. realizaron un estudio retrospectivo en adultos con riesgo inmunológico alto (población con segundo trasplante en 85% y con PRA mayor a 40% en 19%), donde dosis menores o iguales a 7.5 mg/kg eran seguras y efectivas previniendo rechazo agudo al año, con la misma función de injerto y sobrevida(19).

Estudios comparativos de timoglobulina contra basiliximab

Se han comparado timoglobulina con basiliximab como tratamiento de inducción de inmunosupresión en el trasplante renal, donde la primera es más efectiva en prevenir el rechazo agudo a 1 año, en pacientes con riesgo alto de rechazo o función retardada del injerto con beneficio se mantuvo a 5 años.(20) En un metanálisis, que incluyó 18 estudios, 1844 pacientes, se comparó la inducción IL2-Ra con ATG. No hubo diferencia en la pérdida del injerto o rechazo agudo clínico, pero en el grupo de ATG presentó menor rechazo agudo comprobado por biopsia al año (RR 1.30 (IC 95% 1.01 a 1.67), a expensas de un incremento del riesgo de malignidad RR 0.25 (IC del 95% 0.07 a 0.87) y de enfermedad por CMV RR 0.68 (IC del 95% 0.50 a 0.93). (16) Liu y cols. en un metanálisis de 6 estudios aleatorizados controlados n=853, compararon preparaciones de ATG con basiliximab, sin demostrar

diferencia en RAPB, retraso en la función de injerto, pérdida del injerto o muerte del paciente.

(21)

En los últimos años, la terapia de inducción de inmunosupresión en trasplante ha evolucionado a la par de la terapia de mantenimiento. Los esquemas de inducción se administran de acuerdo a una evaluación del riesgo-beneficio. En la población de pacientes de riesgo menor (primer trasplante en trasplantes renal de donador vivo), se realizó un análisis retrospectivo con uso de la metodología de puntaje de propensión para abordar el sesgo de selección, con uso del esquema actual de mantenimiento con tacrolimus (TAC) y ácido micofenólico (MPA) y prednisona, donde no hubo beneficio del uso de IL-2Ra contra no inducción en relación al rechazo agudo o sobrevida del injerto. Con este mismo esquema, el uso de rATG se asoció con reducción de 22% de riesgo de rechazo agudo comparado con IL-2Ra, sin efecto en la sobrevida del injerto. (22)

Timoglobulina a dosis baja

Dado el costo de rATG, y su efecto modesto en eficacia, los centros de trasplante han reducido las dosis de manera continua en el tiempo, desde 10 hasta 3 mg/kg de dosis total en pacientes de bajo riesgo, y administraciones desde 10 días hasta un periodo de 24 horas.(23) De acuerdo a los estudios que se mencionarán a continuación se define una “dosis baja de timoglobulina” como una dosis total igual o menor a 4.5 mg/kg de peso corporal, y dosis convencional a mayor o igual a 4.6 mg/kg de peso corporal. Singh y cols. realizaron un estudio de cohorte retrospectivo a 5 años, con 3 estrategias de dosis acumuladas, en pacientes no sensibilizados con donador vivo se administró rATG 3mg/kg (n=96), en receptores de donador fallecido no sensibilizados rATG 4.5 mg/kg (n=102), y en pacientes sensibilizados (trasplante previo, PRA > 20% o prueba cruzada por citometría de flujo positiva rATG 6 mg/kg (n=26). No hubo diferencia significativa en el rechazo, la supervivencia del injerto o la supervivencia del paciente entre los tres grupos. (24) Se encontraron hallazgos parecidos en otro estudio con pacientes con PRA bajo, con dosis de rATG de 3 mg/kg vs 4.5 mg/kg. (25) En estudios de dosis reducción de rATG, es prudente excluir a los pacientes con ADE pretrasplante. (26) El uso de “dosis bajas” y “ultrabajas”, se ha estudiado en pacientes con riesgo alto. Kho y cols. analizaron las poblaciones de células T y asesinas naturales (NK), y

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

sobrevida rechazo e infección a 1 año. Se hicieron grupos donde se administraron dosis de rATG de 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg o 2.0 mg/kg en los primeros 3 días consecutivos después del trasplante (dosis totales de 1.5 mg/kg, 3.0 mg/kg y 6.0 mg/kg, respectivamente), que se compararon con un grupo control. Las células T se recuperaron al mes en el grupo de 1.5 mg/kg, antes del año en el grupo de 3 mg/kg, y no se recuperaron en el grupo de 6 mg/kg, sin diferencias en la sobrevida del injerto, rechazo o infección entre los grupos.(27) Yang y cols. realizaron un estudio retrospectivo, en pacientes con riesgo bajo, el grupo de dosis baja de rATG (n=39) recibió 1mg/kg en el día 0, y 0.5 mg/kg en los días 1,2 y 3 (dosis total 2.5 mg/kg), y grupo dosis alta (n=30), se compararon con no inducción (n=212). Ambos regímenes redujeron la tasa de rechazo a 3 años, sin diferencia en sobrevida del injerto y del paciente. La infección por CMV fue mayor en el grupo de dosis alta.(28) En un estudio de cohorte retrospectiva, se comparó la dosis baja 3mg/kg, vs no inducción, con reducción en rechazo en el grupo de inducción, sin incremento en la infección por CMV, mortalidad o pérdida del injerto. (29) Lee y cols. realizaron un estudio de metanálisis para comparar la efectividad de ATG en trasplante renal de acuerdo a la dosis y esquema de administración. Se incluyeron 10 estudios (n=1065), formando 6 grupos: ATG en dosis alternas, con dosis total 9 mg/kg, 6 mg/kg y 4.5 mg/kg, y grupos de dosis única, con dosis total 6 mg/kg y 4.5 mg/kg; comparados con grupo control. No hubo diferencias significativas en la supervivencia, la infección viral, la función renal o la supervivencia del injerto. Hubo tendencia a reducir el rechazo agudo en los grupos de 4.5 y 9 mg/kg. El grupo de 9 mg/kg, presentó la tendencia más alta a infección por CMV e infecciones bacterianas, sin significancia estadística. (30)

Antecedentes

El primer estudio comparando dosis bajas de rATG y basiliximab, se realizó por Laftavi y cols. un estudio retrospectivo en pacientes de bajo riesgo (blancos, PRA < 30%, receptores del primer trasplante de riñón de donador fallecido (DF) por muerte encefálica (ME), recibieron basiliximab 40 receptores de DF y 20 de donador vivo (DV), recibieron rATG (dosis promedio 3.1±1.2 mg/kg), 145 receptores de DF, y 64 de DV. A 8 años, no hubo

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

diferencias en sobrevida del paciente en DV. En los grupos DV y DF con dosis baja de rATG, se presentó menor tasa de rechazo agudo 7.8% vs 35% en basiliximab, $p < 0.01$. En DD, la dosis baja de rATG se asoció con mayor sobrevida del injerto (86% vs 76%, $p = 0.02$). Las infecciones virales y cáncer fueron similares. (31) Dedinská y cols. realizaron un estudio retrospectivo para determinar la ocurrencia de rechazo agudo probado por biopsia en pacientes receptores de trasplante renal con riesgo inmunológico bajo, comparando inducción con basiliximab vs dosis bajas de rATG (3.5 mg/kg). Se realizó un seguimiento a 6 meses, y los pacientes recibieron tacrolimus ácido micofenólico y corticoides. No hubo diferencias significativas en la ocurrencia de rechazo o de complicaciones infecciosas. Los pacientes con rATG presentaron mayor isquemia fría, recibieron frecuentemente donadores de criterios expandidos, y tenían más mismatches de HLA-DR. Los que presentaron retraso en la función del injerto, desarrollaron más rechazo agudo comprobado por biopsia (HR 3.48, $p = 0.003$). (32) Lee y cols. realizaron un estudio retrospectivo, en pacientes con bajo riesgo inmunológico (PRA < 30% previo al trasplante), donde se les administró basiliximab ($n = 21$), y rATG 4.5 mg/kg total ($n = 25$). El grupo de basiliximab presentó mayor incidencia de rechazo 23.8%, vs 0% en el timoglobulina, lesión borderline 42.9% en basiliximab, y 8% en rATG a 6 meses. La infección por CMV ocurrió más en el grupo con timoglobulina. (33) Martínez y cols. realizaron un estudio prospectivo aleatorizado, en pacientes receptores de primer trasplante renal de donador vivo, con riesgo inmunológico bajo. Los pacientes recibieron basiliximab ($n = 53$) en dosis estándar, y rATG 3 mg/kg/total ($n = 47$). A los 12 meses del estudio, no hubo diferencias en RAPB, función retardada del injerto, función lenta del injerto, leucopenia, infecciones, o en sobrevida del injerto y paciente. (34) Vnucak y cols. realizaron un estudio utilizando estratificación de riesgo inmunológico, y compararon dosis de inducción de rATG 3.5 mg/kg ($n = 42$), 6 mg/kg ($n = 31$), basiliximab ($n = 60$), y no inducción ($n = 19$). Los pacientes que determinaron como riesgo inmunológico bajo, recibieron basiliximab, riesgo moderado recibieron rATG 3.5 mg/kg, y riesgo elevado 6 mg/kg. Todos recibieron triple terapia de mantenimiento con tacrolimus, micofenolato mofetilo (MMF) y prednisolona, con seguimiento a 12 meses. El grupo de rATG 3.5 mg/kg, se comparó con el grupo de basiliximab, presentó de manera significativa menor incidencia de rechazo celular agudo (RCA) 14.2 % vs 33.3 % con basiliximab. En el grupo de basiliximab, la duración de la diálisis ≥ 3 años ($p = 0.0191$), el tiempo de isquemia fría ≥ 17 horas o el retraso esperado

en la función del injerto ($p < 0.0001$) fueron factores de riesgo independientes para la pérdida del injerto ($p = 0.0097$).⁽³⁵⁾ Finalmente, Masset y cols. en un estudio retrospectivo de cohorte, compararon la inducción con basiliximab vs rATG en dosis muy baja, en pacientes receptores de trasplante renal con riesgo inmunológico bajo. Recibieron basiliximab ($n= 83$), y rATG (dosis 2 mg/kg) $n=100$, y mantuvieron esquema de inmunosupresión comparable. No hubo diferencia significativa en sobrevida de paciente o injerto, ni complicaciones infecciosas entre los grupos. Hubo una tendencia a un primer RAPB con basiliximab (HR 1.92, IC 95% 0.77-4.78), más episodios de RAPB (17% vs 7.3%, $p=0.01$), y diabetes postrasplante el el grupo con basiliximab (HR 2.44, IC 95% 1.09-5.46). ⁽³⁶⁾

La terapia de inducción con timoglobulina en dosis baja en comparación basiliximab ha mostrado reducir el rechazo agudo del injerto a corto plazo (Laftavi y cols. ⁽³¹⁾, Lee y cols. ⁽³³⁾, y Vnucak y cols. ⁽³²⁾), siendo necesario evaluar la efectividad de la timoglobulina en dosis baja para reducir el rechazo agudo del injerto en nuestro centro.

Hipótesis

Ha: El uso de timoglobulina a dosis baja en comparación con basiliximab dosis estándar reduce el riesgo de rechazo agudo dentro de los primeros 3 meses post trasplante renal en pacientes con riesgo inmunológico bajo.

Ho: El uso de timoglobulina a dosis baja en comparación con basiliximab dosis estándar no reduce el riesgo de rechazo agudo dentro de los primeros 3 meses post trasplante en pacientes con riesgo inmunológico bajo.

Objetivo primario

Evaluar la efectividad de timoglobulina a dosis baja en comparación con basiliximab para reducir el riesgo de rechazo agudo en los primeros 3 meses post trasplante en pacientes con riesgo inmunológico bajo.

Objetivos secundarios

- A. Determinar la tasa de rechazo agudo confirmada por biopsia en pacientes tratados con timoglobulina en comparación con aquellos tratados con basiliximab durante los primeros tres meses post trasplante renal.
- B. Comparar el tipo de rechazo agudo entre los pacientes tratados con timoglobulina y aquellos tratados basiliximab mediante la clasificación de Banff.
- C. Comparar la incidencia de retardo en la función del injerto entre los pacientes que reciben inducción con timoglobulina versus basiliximab.
- D. Comparar la incidencia de función lenta del injerto entre los pacientes que reciben inducción con timoglobulina versus basiliximab.
- E. Analizar la función renal, medida por la tasa de filtrado glomerular estimada por CKD EPI 2021 por creatinina, en pacientes tratados con timoglobulina versus basiliximab durante los primeros tres meses post trasplante renal.
- F. Comparar la incidencia de infecciones de vías urinarias en pacientes tratados con timoglobulina y aquellos tratados con basiliximab en el periodo de estudio
- G. Comparar la incidencia de infecciones por citomegalovirus en pacientes tratados con timoglobulina con aquellos tratados con basiliximab en el periodo de estudio.
- H. Comparar la incidencia de infecciones por virus BK en pacientes tratados con timoglobulina y aquellos tratados con basiliximab en el periodo de estudio
- I. Comparar la incidencia de leucopenia en pacientes del grupo timoglobulina y aquellos tratados con basiliximab en el periodo de estudio
- J. Determinar la tasa de mortalidad en pacientes tratados con timoglobulina en comparación con aquellos tratados con basiliximab durante los primeros tres meses post trasplante renal.

Metodología

Tipo de estudio

Aplicabilidad: aplicado. Medición de variables: cuantitativo y cualitativo. Nivel de alcance: descriptivo y relacional.

Diseño metodológico

Ensayo clínico aleatorizado, experimental, prospectivo y longitudinal

Límites de espacio y tiempo

Sede del estudio: Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Aguascalientes.

Periodo de tiempo: a partir de aprobación por comité de ética e investigación en el año 2024.

Población

Todo paciente receptor renal de donante vivo sometido a trasplante renal que se clasifica con riesgo inmunológico bajo, en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en el periodo comprendido entre la aprobación de comité de ética e investigación hasta 3 meses posterior a la fecha del trasplante renal.

Muestra (tipo y tamaño)

Se estimó un tamaño de muestra en base a la fórmula para estudios comparativos de dos proporciones.

La determinación de la proporción esperada de la variable de interés se toma del estudio de Lee y cols. donde el grupo de basiliximab presentó mayor incidencia de rechazo 23.8%, vs

0% en el timoglobulina, lesión borderline 42.9% en basiliximab, y 8% en rATG a 6 meses. Su nivel de confianza es de 95%, con una probabilidad de error alfa de 5%. La potencia del estudio se fijó en 80%, con una probabilidad de error beta de 20%, y se otorgó nivel de significación para hipótesis de una cola, de 0.05, con un valor de K de 6.2, lo cual da resultado de 17 pacientes para cada grupo de estudio.

$$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$$

P1=0

Q1=1-0

P2=0.238

Q2=1-0.238

N= $\frac{(0+0.181356)(6.2)}{(0-0.238)^2}$

N= $\frac{0.9384}{0.056644}$

N= 16.5 = 17 pacientes por grupo

Criterios de inclusión

- 1) Receptor renal de edad igual o mayor a 18 años.
- 2) Donador vivo

Criterios de exclusión

- 1) Antecedente de trasplante renal previo
- 2) Donador renal cadavérico
- 3) Prueba cruzada por CDC o citometría de flujo positivas.
- 4) Presencia de anticuerpos anti-HLA en suero del receptor

- 5) Leucocitos < 3.000 células/mm³ previo al trasplante renal
- 6) Plaquetas < 75.000 células/mm³ previo al trasplante renal

Criterios de eliminación

- 1) Pérdida del seguimiento dentro de los primeros 3 meses
- 2) No apego a tratamiento inmunosupresor de mantenimiento

Definición operacional de variables

Variable independiente:

- Tipo de inmunosupresión de inducción

Variables dependientes:

- Incidencia de rechazo agudo del injerto renal comprobado por biopsia
- Tipo de rechazo agudo por clasificación de Banff
- Incidencia de función retardada del injerto renal
- Tasa de filtrado glomerular estimada por CKD EPI Creatinina, a los 5, 30, 60 y 90 días.
- Incidencia de infecciones de vías urinarias.
- Incidencia de infección por citomegalovirus.
- Incidencia de infección por virus BK.
- Incidencia de leucopenia
- Tasa de mortalidad

Variables intervinientes:

- Sexo
- Edad del receptor

- Edad del donante
- Índice de masa corporal
- Comórbidos: Diabetes tipo 2, hipertensión arterial, anemia
- Tiempo de isquemia fría
- Tiempo de isquemia caliente
- Riesgo de CMV pretrasplante
- Número de alelos de HLA compartidos entre el donante y el receptor.

Tabla operacional de variables

Tabla 1. Tabla operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Prueba estadística
Variables dependientes			
Rechazo de injerto	Presencia histológica de hallazgos compatibles con rechazo de injerto renal según la clasificación de Banff 2022	Nominal dicotómica	X2
Tipo de rechazo	Se refiere al tipo de rechazo de injerto renal por clasificación de Banff 2022	Nominal politómica	X2
Función retardada del injerto renal	Se refiere al requerimiento de diálisis en primeros 7 días postrasplante	Nominal dicotómica	X2
Función lenta del injerto	Ausencia de descenso mayor a 25% en creatinina sérica en los primeros 5 días postrasplante	Nominal dicotómica	X2

Tasa de filtrado glomerular estimada por CKD EPI creatinina sérica	Se refiere a la estimación del filtrado glomerular por creatinina sérica a partir de la fórmula de CKD EPI 2021	Continua	U de Mann-Whitney
Infección de vías urinarias	Se refiere a la presencia de un cultivo positivo por cualquier microorganismo con presencia de síntomas	Nominal dicotómica	X2
Infección por CMV	Evidencia de replicación de CMV en sangre independiente- mente de signos y síntomas	Nominal dicotómica	X2
Infección por virus BK	Evidencia de replicación de virus BK en sangre independiente- mente de signos y síntomas	Nominal dicotómica	X2
Leucopenia	Recuento leucocitario <4000/mm ³	Nominal dicotómica	X2
Sobrevida del paciente	Defunción por cualquier causa dentro de los primeros 90 días	Nominal dicotómica	X2
Variable independiente			
Tipo de inmunosupresión de inducción	Se refiere a si el paciente recibe timoglobulina 3mg/kg de peso seco o basiliximab 20 mg día 0, y 20 mg día 4	Nominal dicotómica	X2
Variables intervinientes			
Edad del receptor	Años que ha vivido la persona	Continua	U de Mann-Whitney
Edad del donador	Años que ha vivido la persona	Continua	U de Mann-Whitney

Sexo del receptor	Características biológicas, anatómicas, y cromosómicas de la especie humana. Se suele diferenciar el sexo entre hombre y mujer	Dicotómica	X2
Sexo del donador	Características biológicas, anatómicas, y cromosómicas de la especie humana. Se suele diferenciar el sexo entre hombre y mujer.	Dicotómica	X2
Talla	Distancia entre el piso y vértex del paciente medido en posición erecta.	Continua	U de Mann-Whitney
Peso	Se refiere al peso corporal de la persona	Continua	U de Mann-Whitney
Índice de masa corporal	Razón del peso entre el cuadrado de la talla en metros	Continua	U de Mann-Whitney
Hipertensión arterial sistémica	Antecedente de hipertensión arterial sistémica	Dicotómica	X2
Anemia	En mujeres hemoglobina <11.9 g/dl, o hematocrito <35 por ciento. En hombres, hemoglobina <13.6 g/dl o hematocrito <40 por ciento	Dicotómica	X2
Gravedad de la anemia	Se refiere al grado de anemia que presenta el paciente previo al trasplante según la clasificación de OMS	Ordinal	U de Mann-Whitney
Diabetes mellitus	Se refiere si el paciente tiene antecedente de padecer diabetes mellitus	Dicotómica	X2
Etiología de la	Se refiere a la etiología que condicionó la Enfermedad renal crónica	Politómica	X2

enfermedad renal crónica			
Tiempo de isquemia fría	Se refiere al tiempo que pasa entre el enfriamiento del órgano después de la extracción hasta que se restaura el suministro de sangre al instalarlo en el receptor	Continua	U de Mann-Whitney
Tiempo de isquemia caliente	Se refiere al tiempo desde el pinzamiento arterial hasta la conservación en frío	Continua	U de Mann-Whitney
Número de alelos de HLA compartidos	Número de alelos compartidos entre el donante y el receptor	Cuantitativa discreta	U de Mann-Whitney

Instrumento

Se empleará una hoja de recolección de datos para conservar los datos durante 5 años, y en una base de datos en Microsoft Excel 365 identificada como: Información de los pacientes del protocolo “Efectividad de timoglobulina en dosis baja en comparación con basiliximab para disminuir el rechazo agudo comprobado por biopsia a los 3 meses en pacientes con riesgo inmunológico bajo en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo”.

Tabla 2. Apartados e ítems de instrumento de recolección de datos.

Item	Escala de medición	Valor
Fecha del trasplante	(DD/MM/AA)	
Tiempo post-trasplante	(días)	
Expediente y nombre del receptor	NA	
Edad	(años)	

Sexo	(0=Hombre, 1=Mujer)	
Talla	(metros)	
Peso previo al trasplante	(kg)	
IMC previo al trasplante	(kg/m ²)	
Peso a los 3 meses	(kg)	
IMC a los 3 meses	(kg/m ²)	
Etiología de ERC	(0=Glomerulonefritis, 1=diabetes, 2=hipertensión, 3=desconocida, otros)	
Antecedente de HAS	(0=No, 1=Si)	
Antecedente de diabetes	(0=No, 1=Si)	
Antecedente de anemia pretrasplante (Mujeres Hb<11.9g/dl, Hct <35%, Hombres Hb<13.6g/dl, Hct<40%)	(0=No, 1=Si)	
Grado de anemia	(0=N/A, 1=Leve ≥11g/dl, 2=Moderada 8.0-10.9 g/dl, 3=Severa ≤7.9g/dl)	
Expediente y nombre del donador		
Edad donador	(años)	
Sexo donador	(0=H, 1=M)	
Número de alelos de HLA compartidos	(0 A 12)	
Haplotipos	(0 a 2)	
Tiempo de isquemia fría	(minutos)	
Tiempo de isquemia caliente	(minutos)	
Tipo de inmunosupresión	(0=Basiliximab, 1=Timoglobulina)	
Dosis total de timoglobulina	(mg/kg)	
Función retardada del injerto renal	(0=No, 1=Si)	
Función lenta del injerto renal	(0=No, 1=Si)	
Creatinina sérica a 1 semana	(mg/dl)	
TFGe CKD EPI por Creatinina sérica a 1 semana	(ml/min/1.73 m ² de superficie corporal)	

Creatinina sérica a 3 meses	(mg/dl)	
TFGe CKD EPI por Creatinina a los 3 meses	(ml/min/1.73 m2 de superficie corporal)	
Nivel tacrolimus del día antes del día 14 <12 ng/ml, del día 15-56 <10 ng/ml, a partir del día 57-90 día <7 ng/ml)	(0=No, 1=Si)	
Leucopenia (<4000/uL)	(0=No, 1=Si)	
Infección de vías urinarias	(0=No, 1=Si)	
Linfocele	(0=No, 1=Si)	
Riesgo de infección por CMV	(0=bajo, 1=intermedio, 2=alto)	
Infección por CMV	(0=No, 1=Si)	
Infeccion VEB	(0=No, 1=Si)	
Infección por virus BK	(0=No, 1=Si)	
Tuberculosis latente	(0=No, 1=Si)	
Otra infeccion	(0=No, 1=Si)	
Rechazo de injerto	(0=No, 1=Si)	
Tipo de rechazo	(0=no rechazo, 1=alteraciones limítrofes, 2=rechazo mediado por celulas T agudo, 3=rechazo activo mediado por anticuerpos, 4=rechazo mixto).	

Procedimientos

Se captaron pacientes receptores renales de donante vivo sometido a trasplante renal que se clasificaron con riesgo inmunológico bajo, en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, (a partir la aprobación de comité de ética en investigación) en 2024, y se asignaron de forma aleatorizada no cegada, en dos grupos, Grupo basiliximab y grupo timoglobulina. El grupo basiliximab recibió basiliximab 20 mg, administrado vía intravenosa 2 horas previas al

trasplante (día 0) y basiliximab 20 mg, administrado vía intravenosa el día 4. El grupo timoglobulina recibió timoglobulina 1 mg/kg diluido en 500 ml de solución NaCl 0.9%, administrado vía intravenosa para 6 horas el día 0, 1 y 2.

En el postrasplante se realizó un seguimiento en consulta externa dos veces por semana durante las primeras dos a cuatro semanas después del trasplante, luego semanalmente durante un mes, luego cada dos semanas durante un mes y luego cada tres meses durante el primer año después del trasplante. Se solicitaron pruebas de función renal, electrolitos séricos, biometría hemática, examen general de orina, y niveles de tacrolimus.

Se solicitaron carga viral por PCR de virus BK a los 30 y 90 días, o en caso de sospecharse nefropatía por virus BK.

Se solicitaron carga viral por PCR de CMV a los 30 y 90 días, o en caso de presentar sospecha de síndrome o enfermedad por CMV.

Se solicitaron PCR de virus de Epstein Barr (VEB) a los 30 y 90 días, o en caso de presentar sospecha de síndrome o enfermedad por VEB.

La Clasificación de Banff de la Patología del Injerto Renal, establece los criterios diagnósticos del rechazo del trasplante renal y otras lesiones observadas en las biopsias de injerto. Para fines del presente estudio se realizaron biopsias de protocolo a los 3 meses, y se realizarán al año en el seguimiento, como es la conducta de vigilancia en nuestro centro.

Se realizó biopsia percutánea de injerto por indicación en caso de presentarse disfunción del injerto como en los casos de elevación de azoados o sospecha de rechazo (véase tabla de variables).

Se capacitó a los pacientes en síntomas y signos de alarma para acudir de manera oportuna a consulta/urgencias para su valoración.

Todos los eventos clínicos fueron registrados en una bitácora de seguimiento, en la base de datos del protocolo “Efectividad de timoglobulina en dosis baja en comparación con basiliximab para disminuir el rechazo agudo comprobado por biopsia a los 3 meses en pacientes con riesgo inmunológico bajo en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo”.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v. 26. Se realizó un análisis descriptivo de los grupos, con pruebas de normalidad para determinar la distribución de las variables analizadas.

Se utilizaron pruebas no paramétricas para el análisis de las variables cualitativas discretas, cálculo de frecuencias y prueba de chi cuadrado.

Se utilizaron la prueba de Chi2 para variables nominales y U de Mann-Whitney para ordinales de puntaje.

Se desea un nivel de confianza de 95%, con una probabilidad de error alfa de 5%. La potencia del estudio se fija en 80% con una probabilidad de error beta de 20%, otorgándose un nivel de significación para hipótesis de una cola, de 0.05, con un valor de K de 6.2.

Recursos humanos, materiales y económicos

Recursos humanos: Emmanuel Alejandro Fuentes Hernández, Ana Cristina Reynoso Maldonado, Alfredo Chew Wong, Dulce María Macías Díaz, Rafael Reyes Acevedo, Juan Luis Villalobos Delgado.

Recursos materiales: Se requirieron insumos para estudios histopatológicos, laboratorio y gabinete. Se requirió de material y equipos de oficina: Hojas de recolección de datos, material necesario para realizar biopsias renales de indicación y por protocolo en los pacientes, equipo de cómputo propio del Hospital Centenario Miguel Hidalgo y software de oficina.

Recursos económicos: Los costos de laboratorio en la semana 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 12 (Biometría hemática completa, Glucosa, urea, creatinina, Sodio, potasio, cloro, magnesio, calcio, fósforo, examen general de orina, niveles de tacrolimus, Urocultivo) son absorbidos por el “Centenario Hospital Miguel Hidalgo”.

Los insumos de Aguja de biopsia 18G morada para pistola marca BARD y pago de biopsia de injerto renal con inmunofluorescencia a realizarse a la semana 12, son absorbidos por el hospital.

Cronograma de actividades

Inicio de actividades a partir de enero de 2024, y captación de pacientes en 2024, a partir de aprobación por comité de ética e investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Calendario de actividades (Ver Anexos).

Consideraciones éticas y legales

El presente proyecto se apega a los principios Asamblea Médica de Helsinki, donde se contempla la investigación médica. Se obtuvo consentimiento informado informado previo a ingresar a estudio para recibir administración de terapia de inducción de inmunosupresión con timoglobulina en dosis baja o basiliximab, considerándose como una intervención con mínimo riesgo para el paciente, explicando ampliamente eventos adversos potenciales. No se observaron eventos adversos asociados al uso de ambos fármacos.

Resultados

En el periodo del 25 de marzo de 2024 al 7 de noviembre de 2024, 15 pacientes cumplieron criterios de inclusión para participar en el estudio. Se alcanzó un 44.1 % de la muestra calculada. Los pacientes fueron asignados de forma aleatorizada, abierta, en dos grupos para recibir tratamiento de inducción con timoglobulina a dosis total de 3mg/kg, y basiliximab a dosis total de 40 mg.

Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes para ingresar al estudio. De todos los pacientes incluidos, 10 (66.6%) correspondieron al sexo masculino, tuvieron un rango de edad de 27 a 62 años, con una media de 37.2 años.

En el análisis descriptivo de las características basales de la población de estudio, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos. (Ver Tabla 3a y 3b).

Del total de pacientes, se realizaron durante el seguimiento biopsias de injerto renal de 9 pacientes (60%). Se presentó rechazo de injerto en 1 paciente (6.6%) en el grupo de basiliximab, sin significancia estadística.

No se registraron defunciones en ninguno de los dos grupos.

Tabla 3a. Características basales. Variables cuantitativas.

Características	Total	Grupo TDB	Grupo Basiliximab	Significancia
	N=15, media (DE)	N= 7, media (DE)	N= 8, media (DE)	
Edad (años)	37.2	40.4 (13.0)	34.3 (8.6)	.149

DE: desviación estándar, TDB: timoglobulina en dosis baja

Tabla 3b. Características basales. Variables cualitativas.

Características	Total	Grupo TDB	Grupo Basiliximab	Significancia
	N=15, frecuencia (%)	N=7	N=8	
Sexo masculino	10 (66.6%)	5 (50%)	5 (50%)	1.0
Sexo femenino	5 (33.4%)	2 (40%)	3 (60%)	
Diabetes	2 (13.3%)	0	2 (100%)	
Hipertensión arterial	14 (93.3%)	6 (42.8%)	8 (57.1%)	.467
Anemia	10 (66.6%)	4 (40%)	6 (60%)	-
Etiología ERC	-	-	-	-
- (GEFyS)	2 (14.2%)	1 (50%)	1 (50%)	-
- (Diabetes)	1 (7.1%)	0	1 (100%)	-
- (No determinada)	11 (78.5%)	5(45.4%)	6 (54.5%)	-

Haplotipos compartidos	-	-	-	-
- (0)	9 (60%)	2 (22.2%)	7 (77.7%)	-
- (1)	5 (33.3%)	4 (80%)	1 (20%)	-
- (2)	1 (6.6%)	1 (100%)	0	-
Función retardada de injerto	1 (6.6%)	-	1 (100%)	-
Función lenta del injerto	2 (13.3%)	1 (50%)	1 (50%)	-
Leucopenia	3 (20%)	1 (33.3%)	2 (66.6%)	-
Linfocele	2 (13.3%)	1 (50%)	1 (50%)	-
Infección de vías urinarias	1 (6.6%)	-	1 (100%)	-
Infección por CMV	1 (6.6%)	1 (100%)	-	-
Infección por virus BK	0	-	-	-
Rechazo de injerto	1 (6.6%)	-	1 (100%)	-
Muerte	0	-	-	-

DE: desviación estándar, TDB: timoglobulina en dosis baja, ERC: enfermedad renal crónica, GEFyS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria, CMV: citomegalovirus

Se presentó un cambio estadísticamente significativo en cuanto al valor de isquemia fría en el grupo TDB. Sin embargo, no hubo un cambio estadísticamente significativamente en ambos grupos en cuanto a la función renal estimado por creatinina sérica a la semana o a los 3 meses.

No tuvo repercusión estadísticamente significativa el IMC en ambos grupos, el cual es un representativo del peso corporal.

Tabla 5. Resultados. Variables cuantitativas.

Variables	Grupo TDB	Grupo Basiliximab	Significancia
	Media (DE)	Media (DE)	
IMC pretrasplante (kg/m ²)	23.9 (3.4)	28 (6.0)	.16
IMC 3 meses (kg/m ²)	22.5 (4.6)	27.9 (5.7)	.16
Isquemia fría (minutos)	47.6 (9.0)	65.6 (18.1)	.047
Isquemia caliente (minutos)	2.6 (1.2)	3.3 (1.4)	.34
Creatinina sérica 1 semana (mg/dl)	1.9 (1.0)	2.0 (2.0)	.88
TFGe 1 semana (ml/min/1.73 m ² SC)	54 (27.8)	53 (26.2)	.95
Creatinina sérica 3 meses (mg/dl)	1.3 (0.24)	1.6 (0.6)	.38
TFGe 3 meses (ml/min/1.73 m ² SC)	63.8 (15.8)	61 (26.1)	.84

Discusión

De acuerdo al registro de pacientes trasplantados del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en el 2023, se realizaron en total 80 trasplantes de riñón, de los cuales 33 fueron clasificados como trasplante renal con riesgo inmunológico bajo. En 2024, se han realizado en total 40 trasplantes de riñón al 07 de noviembre de 2024, de los cuales se han realizado 23 trasplantes renales clasificados como riesgo inmunológico bajo. A partir del 25 de marzo de 2024, en el estudio se incluyeron 15 pacientes receptores de trasplante renal de riesgo inmunológico bajo, de los cuales se han realizado biopsias de injerto a 9 de los pacientes receptores. La muestra calculada fue de 34 pacientes en total. El uso de dosis bajas de timoglobulina comparada con basiliximab se asoció a menores eventos de rechazo de injerto en estudios retrospectivos realizados por Laftavi y cols., Lee y cols. y Vnucak y cols.(31)(33)(32) Sin embargo, Martínez y cols. en un estudio prospectivo, no encontraron diferencia entre ambos grupos. (34) Nuestro estudio, aunque no ha alcanzado poder estadístico por falta de muestra hasta este momento, presenta tendencia a encontrar similares hallazgos a los encontrados por este último estudio. Cabe mencionar que en el grupo de basiliximab, un paciente presentó rechazo de injerto, sin embargo este paciente presentó además función retardada de injerto, con diagnóstico en la biopsia de injerto renal de microangiopatía trombótica, la cual es factor de riesgo para presentar rechazo del injerto. Las complicaciones derivadas del uso de timoglobulina, como las infecciones o la leucopenia, no presentan hasta el momento diferencia entre ambos grupos. Al completar el tamaño de muestra proyectado, esperamos contar con el poder estadístico suficiente para un análisis adecuado.

Conclusiones

El tratamiento de inducción con Timoglobulina en dosis baja comparada con basiliximab no disminuyó el riesgo de rechazo en pacientes receptores de trasplante renal de riesgo inmunológico bajo, por tanto se afirma la hipótesis nula y se puede considerar inducción con ambos fármacos (Timoglobulina y Basiliximab) en pacientes de este grupo de riesgo.

Desde el punto de vista estadístico no encontramos diferencia entre la función renal estimada por creatinina sérica entre ambos grupos.

El peso corporal representado por el IMC, no tuvo repercusión en cuanto al riesgo de rechazo del injerto renal entre ambos grupos, por tanto no se justifica el tomar como variable al momento de considerar el tipo de inducción.

Los resultados no son extrapolables a otra población por falta de significancia estadística. Hasta este momento no se ha alcanzado suficiente muestra y tiempo de seguimiento, para mejorar el poder estadístico de nuestro estudio. Será importante continuar con el mismo para poder obtener conclusiones aplicables a nuestra población en lo que respecta al tratamiento de inducción en receptores de injerto renal de donante vivo con riesgo inmunológico bajo.

Glosario

Ácido micofenólico o Micofenolato mofetilo (MPA): inhibidor reversible de la enzima monofosfato de inosina deshidrogenasa, esencial en la síntesis de novo de purinas, el MPA depleta los nucleótidos de guanosina con efectos antiproliferativos sobre linfocitos. Se utiliza para la prevención del rechazo de injerto.

Anticuerpos anti-HLA donante-específicos (ADEs): Anticuerpos dirigidos contra antígenos HLA del donante. Su desarrollo se asocia a disfunción del injerto y a proteinuria.

Antígenos leucocitarios humanos (HLA, Human leucocyte antigen): Glucoproteínas codificadas por genes del cromosoma 6. Constan de 2 familias, HLA clase I y HLA clase II. El HLA clase I comprende grupos HLA-A a HLA-G, presentes en todas las células nucleadas y plaquetas. El HLA clase II, tiene como grupos relevantes HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR, presentes en linfocitos B, linfocitos T activados, y células mieloides.

Basiliximab: anticuerpo monoclonal dirigido contra la cadena alfa (CD25) del receptor de IL-2, que está presente en linfocitos T activados. El basiliximab previene, pero no trata, los episodios de rechazo agudo.

Biopsia de injerto con aguja gruesa: Se realiza en momentos de disfunción del injerto (biopsia por indicación), cuando la etiología no se puede determinar por medios clínicos o no invasivos. Algunos centros realizan biopsias de protocolo a intervalos determinados después del trasplante para reconocer el rechazo subclínico.

Clasificación de Banff: Criterios diagnósticos de patología del injerto renal.

Citotoxicidad dependiente del complemento (CDC): Método de cribado de anticuerpos HLA. Se incuba el suero del paciente con linfocitos B y linfocitos T de paneles de donantes que representan antígenos HLA clase I y clase II conocidos. El tiempo prolongado con adición de complemento aumenta la sensibilidad. Una prueba positiva contraindica el trasplante.

Citometría de flujo (CF): Prueba cruzada muy sensible. Se realiza al mezclar suero del paciente con células diana. Las células se lavan y se incuban con anticuerpos anti-CD3 monoclonales de ratón (marcador de linfocitos T), y anti-CD19 o anti-CD20 (linfocitos B) conjugados con colorantes fluorescentes, y anticuerpo anti-IgG humana conjugado con fluoresceína. Los linfocitos T y B que se tiñen se distinguen usando un citómetro de flujo.

Puede detectar niveles muy bajos de anticuerpos. Una prueba positiva se asocia a mayor tasa de rechazo agudo precoz, y tasa de supervivencia injerto reducida.

Enfermedad renal crónica: anormalidades de la función o estructura renal, presentes al menos 3 meses, con compromiso de la salud.

Panel reactivo de anticuerpos: frecuencia de fenotipos HLA de donante incompatibles según antígenos de clase I y clase II inaceptables registrados para cada candidato. Un PRA calculado de 80% significa que 80% de riñones de donante fallecido expresan al menos un antígeno HLA inaceptable.

Rechazo mediado por células T (celular): Forma inmunopatológica de rechazo del injerto. El rechazo celular agudo puede afectar a los túbulos y al intersticio, a las arterias o a todos ellos. Se clasifica en tipos o grados por la clasificación de Banff.

Rechazo mediado por anticuerpos (humoral): El rechazo mediado por anticuerpos agudo es causado por anticuerpos circulantes contra el injerto (anticuerpos donante específicos), con mayor frecuencia dirigidos a antígenos HLA expresados en células endoteliales de injerto.

Rechazo agudo: se puede distinguir clínicamente tres tipos de rechazo agudo. El rechazo agudo acelerado, se produce entre 24 horas y unos días después del trasplante, y puede deberse a mecanismos celulares o mediados por anticuerpos. Los retransplantes, embarazos múltiples o transfusiones son factores de riesgo. El rechazo agudo celular, se produce de manera típica entre la primera semana y los primeros meses después del trasplante, es poco frecuente en pacientes no sensibilizados con niveles bajos de anticuerpos preformados. El rechazo agudo mediado por anticuerpos, suele observarse poco después del trasplante, y frecuentemente en contexto de sensibilización preexistente.

Tacrolimus: Es un antibiótico macrólido, con efecto inmunosupresor por formación de un complejo con proteínas receptoras citoplásmicas (proteína fijadora de tacrolimus), complejo que se une con calcineurina, la cual normalmente actúa desfosforilando proteínas reguladoras (factor nuclear de linfocitos T activados), que facilitan su paso a través de la membrana nuclear. La inhibición de la calcineurina afecta la expresión de genes de citocinas que promueven la activación de linfocitos T (IL-2, IL-4, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa).

Bibliografia

1. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709–33.
2. Eckardt KU, Kasiske BL, Zeier MG. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009 Nov;9:S1–155.
3. Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current Status of Kidney Transplant Outcomes: Dying to Survive. Vol. 23, *Advances in Chronic Kidney Disease*. W.B. Saunders; 2016. p. 281–6.
4. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-Term Survival after Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2021 Aug 19;385(8):729–43.
5. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr 1;105(4):S117–314.
6. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation [Internet]. 2004. Available from: www.nejm.org
7. Loupy A, Mengel M, Haas M. Thirty years of the International Banff Classification for Allograft Pathology: the past, present, and future of kidney transplant diagnostics. Vol. 101, *Kidney International*. Elsevier B.V.; 2022. p. 678–91.
8. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Castillo D Del. Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in Renal Transplantation [Internet]. Vol. 355, *N Engl J Med*. 2006. Available from: www.nejm.org
9. Wagner SJ, Brennan DC. Induction Therapy in Renal Transplant Recipients How Convincing is the Current Evidence?
10. Hardinger KL, Brennan DC, Klein CL. Selection of induction therapy in kidney transplantation. Vol. 26, *Transplant International*. 2013. p. 662–72.

11. Morales-Buenrostro LE. Evaluación del riesgo inmunológico. *Revista Mexicana de Trasplantes*. 2020;9(S1):13–7.
12. Eisennedor H. *Handbook of Experimental Pharmacology 272 Pharmacology of Immunosuppression*.
13. Arias M, Campistol JM, Vincenti F. Evolving trends in induction therapy. *Transplant Rev*. 2009;23(2):94–102.
14. Wiseman AC. Immunosuppressive medications. Vol. 11, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2016. p. 332–43.
15. Novartis Pharma AG BS. Novartis international package leaflet template, Simulect [Internet]. 2014 [cited 2024 Feb 17]. Available from: https://www.novartis.com/sg-en/sites/novartis_sg/files/SIMULECT%20PI%20Jan2014.SIN_.pdf
16. Webster AC, Ruster LP, Mcgee RG, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. Vol. 2010, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2010.
17. Genzyme Polyclonals S.A.S. Lyon F. Package Insert - Immunosuppression Thymoglobulin [Internet]. 2017. Available from: www.fda.gov/medwatch.
18. Mourad G, Rie Garrigue V, Squifflet J paul, Besse T, Ois Berthoux F, Alamartine E, et al. INDUCTION VERSUS NONINDUCTION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS WITH TACROLIMUS-BASED IMMUNOSUPPRESSION 1. 2001; Available from: <http://journals.lww.com/transplantjournal>
19. Gurk-Turner C, Airee R, Philosophe B, Kukuruga D, Drachenberg C, Haririan A. Thymoglobulin dose optimization for induction therapy in high risk kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2008 May 27;85(10):1425–30.
20. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Long-Term Results of Rabbit Antithymocyte Globulin and Basiliximab Induction [Internet]. Vol. 16, *nal Revenue Service*. 2008. Available from: <http://www.irs.gov/pub/irs-pdf/i1040gi.pdf>.
21. Liu Y, Zhou P, Han M, Xue CB, Hu XP, Li C. Basiliximab or Antithymocyte Globulin for Induction Therapy in Kidney Transplantation: A Meta-analysis. *Transplant Proc*. 2010 Jun;42(5):1667–70.

22. Tanriover B, Zhang S, MacConmara M, Gao A, Sandikci B, Ayvaci MUS, et al. Induction therapies in live donor kidney transplantation on tacrolimus and mycophenolate with or without steroid maintenance. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(6):1041–9.
23. Wiseman AC. Induction therapy in renal transplantation: Why? What agent? What dose? We may never know. Vol. 10, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2015. p. 923–5.
24. Singh N, Rossi AP, Savic M, Rubocki RJ, Parker MG, Vella JP. Tailored rabbit antithymocyte globulin induction dosing for kidney transplantation. *Transplant Direct*. 2018 Feb 1;4(2).
25. Wong W, Agrawal N, Pascual M, Anderson DC, Hirsch HH, Fujimoto K, et al. Comparison of two dosages of thymoglobulin used as a short-course for induction in kidney transplantation. *Transplant International*. 2006 Aug;19(8):629–35.
26. Jorgenson MR, Descourouez JL, Brady BL, Chandran MM, Do V, Kim M, et al. A call for transplant stewardship: The need for expanded evidence-based evaluation of induction and biologic-based cost-saving strategies in kidney transplantation and beyond. Vol. 35, *Clinical Transplantation*. John Wiley and Sons Inc; 2021.
27. Kho MML, Bouvy AP, Cadogan M, Kraaijeveld R, Baan CC, Weimar W. The effect of low and ultra-low dosages Thymoglobulin on peripheral T, B and NK cells in kidney transplant recipients. *Transpl Immunol*. 2012 Jun;26(4):186–90.
28. Yang JW, Wang JN, Men TY, Zhang XM, Li XD, Shen B, et al. Comparison of clinical outcome of low-dose and high-dose rabbit antithymocyte globulin induction therapy in renal transplantation: A single-center experience. Vol. 19, *Annals of Transplantation*. Medical Science International; 2014. p. 277–82.
29. de Paula MI, Bowring MG, Shaffer AA, Garonzik-Wang J, Bessa AB, Felipe CR, et al. Decreased incidence of acute rejection without increased incidence of cytomegalovirus (CMV) infection in kidney transplant recipients receiving rabbit antithymocyte globulin without CMV prophylaxis – a cohort single-center study. *Transplant International*. 2021 Feb 1;34(2):339–52.

30. Lee JH, Kim KY, Song JH, Jhee JH, Kim YJ, Park WY, et al. Effectiveness of Antithymocyte Globulin Induction Dosing Regimens in Kidney Transplantation Patients: A Network Meta-analysis. *Transplant Proc.* 2019 Oct 1;51(8):2606–10.
31. Laftavi MR, Patel S, Soliman MR, Alnimri M, Kohli R, Said M, et al. Low-dose thymoglobulin use in elderly renal transplant recipients is safe and effective induction therapy. In: *Transplantation Proceedings*. 2011. p. 466–8.
32. Dedinská I, Graňák K, Vnučák M, Skálová P, Laca Ľ, Krivuš J, et al. Induction Therapy With ATG Compared With Anti-IL2 Basiliximab in Low-Immunologic Risk Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2019 Dec 1;51(10):3259–64.
33. Lee H, Lee S, Jeon JS, Kwon SH, Noh H, Han DC, et al. Thymoglobulin Versus Basiliximab Induction Therapy in Low-Risk Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2018 Jun 1;50(5):1285–8.
34. Martinez-Mier G, Moreno-Ley PI, Budar-Fernández LF, Méndez-López MT, Allende-Castellanos CA, Jiménez-López LA, et al. Low-dose Thymoglobulin vs Basiliximab Induction Therapy in Low-Risk Living Related Kidney Transplant Recipients: A Prospective Randomized Trial. *Transplant Proc.* 2021 Apr 1;53(3):1005–9.
35. Matej V, Karol G, Monika B, Igor G, Michaela C, Andrea K, et al. The impact of different induction immunosuppression protocol on patient survival, graft survival and acute graft rejection after kidney transplantation. *Bratislava Medical Journal.* 2022;123(10):730–5.
36. Masset C, Kerleau C, Blanco G, Hourmant M, Walencik A, Ville S, et al. Very Low Dose Anti-Thymocyte Globulins Versus Basiliximab in Non-Immunized Kidney Transplant Recipients. *Transplant International* [Internet]. 2023 Feb 3;36. Available from: <https://www.frontierspartnerships.org/articles/10.3389/ti.2023.10816/full>

Anexos

Tabla 5. Calendario de actividades

ACTIVIDADES	2024					
	Ene- Feb	Mar- Abr	May- Jun	Jul- Ago	Sep- Oct	Nov- Dic
Protocolo de investigación	X					
Presentación del proyecto	X	X	X			
Inicio del proyecto			X			
Realización de trasplantes			X			
Seguimiento de los pacientes				X		
Toma de biopsias de protocolo					X	
Recolección de datos					X	
Análisis de datos					X	
Reporte de resultados						X
Discusión						X
Conclusiones y finalización del proyecto						X

Consentimiento informado



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:
EFECTIVIDAD DE LA TIMOGLOBULINA EN DOSIS BAJA EN COMPARACIÓN CON BASILIXIMAB
COMO TERAPIA DE INDUCCIÓN EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL CON RIESGO
INMUNOLÓGICO BAJO PARA REDUCIR LA INCIDENCIA DE RECHAZO AGUDO A LOS 3 MESES.

FECHA DE PREPARACIÓN: 06 DE MARZO DE 2024. VERSIÓN:1.0

Investigador principal: Emmanuel Alejandro Fuentes Hernández

Dirección del investigador: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias): 331 5135551

Investigadores participantes: Dra. Ana Cristina Reynoso Maldonado, Dr. Alfredo Chew Wong, Dra. Dulce María Macías Díaz, Dr. Rafael Reyes Acevedo, Juan Luis Villalobos Delgado.

Nombre del patrocinador del estudio: No aplica

Dirección del patrocinador: No aplica

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: 06 de marzo de 2024.

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le invitará a que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede tomar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son

- procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
 - IV. Los beneficios que se pueden observar.
 - V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted
 - VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
 - VII. La libertad que tiene de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se afecte su atención y el tratamiento en el Instituto.
 - VIII. La seguridad de que no se le va a identificar de forma particular y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
 - IX. El compromiso del investigador de proporcionarle la información actualizada que pueda ser obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar a su disposición para continuar con su participación.
 - X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación.

Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar una decisión final en los días futuros.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr(a). _____

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo, a través del grupo de investigación, le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo:

Evaluar la efectividad de timoglobulina a dosis baja en comparación con basiliximab para reducir el riesgo de rechazo agudo en los primeros 3 meses post trasplante en pacientes con riesgo inmunológico bajo.

La duración del estudio es:

3 meses

El número aproximado de participantes será:

34

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características:

Es receptor renal de edad igual o mayor a 18 años de donador vivo.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio consiste en:

Recibir tratamiento de inmunosupresión de inducción en trasplante renal a base de timoglobulina o basiliximab.

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de:

Seguimiento estándar en consulta externa, realización de estudios de laboratorio y gabinete, y biopsia renal de protocolo a los 3 meses y 1 año después del trasplante.

Las responsabilidades de los participantes incluyen:

Apego al seguimiento

Apego a tratamiento inmunosupresor de mantenimiento

RIESGOS E INCONVENIENTES

Basiliximab

Cardiovascular: Hipertensión (exacerbación de la hipertensión: 3% a 10%), edema periférico (edema de piernas: 3% a 10%), Ruidos cardíacos anormales (3% a 10%), angina de pecho (3% a 10%), fibrilación auricular (3% a 10%), arritmia cardíaca (3% a 10%), dolor en el pecho (3% a 10%), edema dependiente (3% a 10%), edema (3% a 10%), insuficiencia cardíaca (3% a 10%), hipotensión (3% a 10%), taquicardia (3% a 10%), trombosis (3% a 10%), enfermedad vascular (3% a 10%).

Dermatológico: Acné vulgar (10%), Úlcera dérmica (3% a 10%), hipertrichosis (3% a 10%), prurito (3% a 10%), erupción cutánea (3% a 10%).

Endocrino y metabólico: hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipopotasemia, hipofosfatemia (10%), Acidosis (3% a 10%), albuminuria (3% a 10%), deshidratación (3% a 10%), diabetes mellitus (3% a 10%), hipercalcemia (3% a 10%), hiperlipidemia (3% a 10%), hipertrigliceridemia (3% a 10%), hipervolemia (3% a 10%), hipocalcemia (3% a 10%), hipoglucemia (3% a 10%), hipomagnesemia (3% a 10%), aumento de nitrógeno no proteico (3% a 10%), aumento de glucocorticoides séricos (3% a 10%), aumento de peso (3% a 10%).

Gastrointestinal: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos (10%), Estomatitis aftosa (3% a 10%), agrandamiento del abdomen (3% a 10%), esofagitis (3% a 10%), flatulencia (3% a 10%), gastroenteritis (3% a 10%), candidiasis gastrointestinal. (3% a 10%), hemorragia gastrointestinal (3% a 10%), hiperplasia gingival (3% a 10%), hernia de la cavidad abdominal (3% a 10%), melena (3% a 10%).

Genitourinario: infección del tracto urinario (10%), Disfunción de la vejiga (3% a 10%), disuria (3% a 10%), disfunción eréctil (3% a 10%), edema genital (masculino) (3% a 10%), hematuria (3% a 10%), oliguria (3% a 10%), enfermedad ureteral (3% a 10%), polaquiuria (3% a 10%), retención urinaria (3% a 10%).

Hematológico y oncológico: anemia (10%), Hematoma (3% a 10%), hemorragia (3% a 10%), hipoproteinemia (3% a 10%), leucopenia (3% a 10%), policitemia (3% a 10%), enfermedad purpúrica (3% a 10%), trombocitopenia (3% a 10%).

Hipersensibilidad: Edema facial (3% a 10%).

Infección: enfermedad por citomegalovirus (11%), infección viral (incluyendo infección por herpes simple, infección por herpes zoster) (3% a 10%), sepsis (3% a 10%).

Sistema nervioso: dolor de cabeza, insomnio, dolor, temblor (10%), Agitación (3% a 10%), ansiedad (3% a 10%), astenia (3% a 10%), depresión (3% a 10%), mareos (3% a 10%), fatiga (3% a 10%), hipoestesia (3% a 10%), malestar general (3% a 10%), neuropatía (3% a 10%), parestesia (3% a 10%), escalofríos (3% a 10%).

Respiratorio: disnea, infección de las vías respiratorias superiores (10%), Ruidos respiratorios anormales (3% a 10%), bronquitis (3% a 10%), broncoespasmo (3% a 10%), tos (3% a 10%), faringitis (3% a 10%), neumonía (3% a 10%), edema pulmonar (3% a 10%), rinitis (3% a 10%), sinusitis (3% a 10%).

Varios: Fiebre (10%).

Timoglobulina

Cardiovascular: hipertensión (18% a 37%), hipotensión (10% a 16%), edema periférico (20%), taquicardia (7% a 23%), dolor torácico (9%), edema (6%).

Dermatológico: Acné vulgar (12%), diaforesis (6% a 13%), erupción cutánea (7% a 13%), Prurito (6%).

Endocrino y metabólico: hiperpotasemia (17 % a 57 %), hiperlipidemia (15 %), hipopotasemia (6 % a 12 %), acidosis (6% a 9%), hiperfosfatemia (6% a 7%), hipofosfatemia (6%).

Gastrointestinal: dolor abdominal (8 % a 38 %), estreñimiento (15 % a 33 %), diarrea (6 % a 20 %), náuseas (29 % a 37 %), vómitos (12 % a 20 %), Anorexia (6%), dispepsia (10%), gastritis (1%), candidiasis intestinal (5%), candidiasis oral (6%).

Genitourinario: infección del tracto urinario (39% a 42%).

Hematológico y oncológico: anemia (12% a 25%), leucocitosis (13%), leucopenia (21% a 63%), trombocitopenia (9% a 37%), trastorno linfoproliferativo (postrasplante: 2%), neoplasia maligna (4%).

Infección: enfermedad por citomegalovirus (6% a 13%), infección (17% a 76%; infección grave: 23%), sepsis (6% a 12%).

Sistema nervioso: Ansiedad (7% a 14%), escalofríos (9% a 57%), dolor de cabeza (18% a 40%), insomnio (12% a 20%), malestar (9% a 13%), dolor (26%).

Neuromuscular y esquelético: artralgia (15%), astenia (13%), dolor de espalda (12%), mialgia (11% a 20%).

Respiratorio: disnea (15% a 28%), infección del tracto respiratorio inferior ($\leq 13\%$), enfermedad pulmonar (12%), infección del tracto respiratorio superior (11%).

Hipersensibilidad: enfermedad del suero (1% a 2%).

Varios: Fiebre (13% a 46%).

BENEFICIOS POTENCIALES

Reducción del rechazo del injerto renal.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

COMPENSACION

Si sufre lesiones como resultado directo de su participación en este estudio, por parte del protocolo le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera. En caso de cualquier evento el costo será absorbido por el hospital.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. En caso de no hacerlo, recibirá el tratamiento o manejo estándar para su enfermedad. Sus consultas y atención integral en el Instituto no se verán afectadas en ningún sentido si usted decide no participar.

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:

Los resultados o materiales obtenidos en el estudio serán propiedad del Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal insumo será propiedad del Centenario Hospital Miguel Hidalgo o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá un beneficio financiero por el mismo.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio:

La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Centenario Hospital Miguel Hidalgo o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador puede excluirlo del estudio **si considera abandonar el seguimiento en el hospital, no tener apego al tratamiento inmunosupresor, o retirar el consentimiento del tratamiento.**

El estudio puede ser terminado en forma prematura si **presenta retiro del consentimiento o efectos secundarios graves.**

Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son: **Continuar acudiendo a sus estudios de laboratorio y visitas de seguimiento como lo ha hecho desde el trasplante y hasta antes de este estudio.**

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal, las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas, así como su información médica y/o genética, puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto, y estos estudios deberán ser sometidos a aprobación por un Comité de Ética.

Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 2 años.

Los códigos que identifican su muestra estarán sólo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Sólo los investigadores tendrán acceso a ellos.

Si bien existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio, su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Personal del estudio (monitores o auditores) podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Si así lo desea, usted deberá poner en contacto con **Dra. Ana Cristina Reynoso Maldonado** y expresar su decisión por escrito.

El Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice re-contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con Dra. Ana Cristina Reynoso Maldonado, teléfono: 449 994 6720 ext. 8034.

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con: Dra. Ana Cristina Reynoso Maldonado, teléfono: 449 994 6720 ext. 8034.

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Dr. Jaime Asael López Valdez, teléfono: 449 994 6720 ext. 8646).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (tejido precedente de la biopsia del injerto y muestra de sangre) para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere colectar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
tenga derecho?		
f. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del paciente: Yo, _____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto con Dra. Ana Cristina Reynoso Maldonado, teléfono: 449 994 6720 ext. 8034. Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información u ofrecer información sobre el desarrollo del estudio, siéntase en la libertad de hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Dr. Jaime Asael López Valdez, teléfono: 449 994 6720 ext. 8646). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Coloque la huella digital del participante sobre esta línea si no sabe escribir

Nombre del representante legal (si aplica) Firma del representante legal

Fecha

Nombre del Investigador que explicó el documento Firma del Investigador

Fecha

Nombre del Testigo 1 Firma del Testigo 1

Fecha Relación con el participante:

Dirección:

Nombre del Testigo 2 Firma del Testigo 2

Fecha Relación con el participante:

Dirección:

Lugar y Fecha:

(El presente documento es original y consta de 8 páginas)