



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS

**“EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD 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 AL AÑO DE SEGUIMIENTO”**

PRESENTA:

Juan Luis Villalobos Delgado

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
NEFROLOGIA**

Asesores:

Dr. Alfredo Chew Wong

Dr. Rafael Reyes Acevedo

Aguascalientes, Aguascalientes, Enero de 2026.



HOJA DE AUTORIZACIONES

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD 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
AL AÑO DE SEGUIMIENTO



**DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN**

[Signature]
Dr. Edwin Oswaldo Vargas Ávila
Director de Enseñanza e Investigación
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

[Signature]
Dr. Jesuha André Muñetón Arrellano.
Jefe del Departamento de Medicina Interna
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

[Signature]
Dr. Alfredo Chew Wong
Profesor titular de la especialidad de Nefrología
Asesor Clínico/Metodológico de Tesis
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

[Signature]
Dr. Rafael Reyes Acevedo
Asesor Clínico/Metodológico de Tesis
Centenario Hospital Miguel Hidalgo



Aguascalientes
Gente de trabajo y soluciones
El gigante de México

Centenario Hospital
Miguel Hidalgo

FECHA: 30 de Octubre de 2025

DR. EDWIN OSWALDO VARGAS ÁVILA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PRESENTE

Estimado Dr. Vargas:

En respuesta a la petición hecha al medico residente **Juan Luis Villalobos Delgado**, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

"EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD 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 AL AÑO DE SEGUIMIENTO"

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

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

ATENTAMENTE

Dr. Alfredo Chew Wong

Tutor de tesis

c.c.p. Coordinación de la Investigación, CHMH.

c.c.p. Secretaria de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, BUAA

c.c. Archivo



449 9 94 67 20

www.sesagob.mx

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

CARTA DE VOTO APROBATORIO

SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTE

Por medio del presente como **ASESOR** designado del estudiante **JUAN LUIS VILLALOBOS DELGADO** con ID **117354** quien realizó la tesis titulado/a: **EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD 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 AL AÑO DE SEGUIMIENTO**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en la fracción IX del Artículo 43 del Reglamento General de Posgrados, 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 él pueda 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
"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a 30 de Octubre de 2025.

ALFREDO CHEW WONG
Asesor de tesis

RAFAEL REYES ACEVEDO
Asesor de tesis

c.c.p.- Interesado
c.c.p.- Coordinación del Programa de Posgrado

Elaborado por: Depto. Apoyo al Posgrado.
Revisado por: Depto. Control Escolar/Depto. Gestión Integral.
Aprobado por: Depto. Control Escolar/ Depto. Apoyo al Posgrado.

Código: DCE/ACE/POG07
Actualización: 01
Emisión: 13/09/23

GOBIERNO DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES



gigante
de México

Centenario Hospital
Miguel Hidalgo

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

CEI-CI/197/25

Aguascalientes, Ags., a 04 de Junio del 2025

DR. ALFREDO CHEW WONG
INVESTIGADOR PRINCIPAL
PRESENTE:

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 **A P R O B A R** el proyecto de investigación para llevar a cabo en esta Institución, titulado:

“EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA TIMOGLOBULINA EN DOSIS BAJA EN COMPARACIÓN CON BASILIXIMAB COMO TERAPIA DE INDUCCIÓN EN RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL CON RIESGO INMUNOLÓGICO BAJO PARA REDUCIR LA INCIDENCIA DE RECHAZO AGUDO AL AÑO DE SEGUIMIENTO”

Autores:
DR. JUAN LUIS VILLALOBOS

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 junio de 2025 a diciembre 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 ASRAEL LOPEZ VALDEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
VOCAL SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



449 9 94 67 20

www.issed.gob.mx

Av. Manuel Gómez Morán 571, Col. Estación Alameda,
C.P. 20257, Aguascalientes, Ags.

SDAV/SIM/JALV/D6PG*



Outlook

Suplemento de la revista Nefrología Latinoamericana.

Desde Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas <iminstituto@gmail.com>

Fecha Jue 13/11/2025 07:31 PM

Para 418013870@quimica.unam.mx <418013870@quimica.unam.mx>; rosariohernandez20703@gmail.com <rosariohernandez20703@gmail.com>; diazandylucy@gmail.com <diazandylucy@gmail.com>; mariscalmd@gmail.com <mariscalmd@gmail.com>; alexestpra@gmail.com <alexestpra@gmail.com>; dra.danielacastro1@gmail.com <dra.danielacastro1@gmail.com>; sahendiego@gmail.com <sahendiego@gmail.com>; alejandro.velasco2130@alumnos.udg.mx <alejandro.velasco2130@alumnos.udg.mx>; marcsjav@hotmail.com <marcsjav@hotmail.com>; miguel.gtzgallardo@gmail.com <miguel.gtzgallardo@gmail.com>; juanfc0-01@hotmail.com <juanfc0-01@hotmail.com>; dr.jmag@gmail.com <dr.jmag@gmail.com>; benjamin.gar.gtz@gmail.com <benjamin.gar.gtz@gmail.com>; michellej.herediag@gmail.com <michellej.herediag@gmail.com>; sa356533@uaeh.edu.mx <sa356533@uaeh.edu.mx>; flores1984md@gmail.com <flores1984md@gmail.com>; gerardo_silerio@hotmail.com <gerardo_silerio@hotmail.com>; Tripx21@gmail.com <Tripx21@gmail.com>; jimenapinto79@gmail.com <jimenapinto79@gmail.com>; montsemarchn@gmail.com <montsemarchn@gmail.com>; akirem00@yahoo.com.mx <akirem00@yahoo.com.mx>; laurapaloma@hotmail.com <laurapaloma@hotmail.com>; gamba@biomedicas.unam.mx <gamba@biomedicas.unam.mx>; lauravergara@biomedicas.unam.mx <lauravergara@biomedicas.unam.mx>; emilio.6512@gmail.com <emilio.6512@gmail.com>; fernandagarzaromero@hotmail.com <fernandagarzaromero@hotmail.com>; juanvillalobos_3d_tm@hotmail.com <juanvillalobos_3d_tm@hotmail.com>; edgar.edgui@gmail.com <edgar.edgui@gmail.com>; jpguillerm094@gmail.com <jpguillerm094@gmail.com>; nberman9@gmail.com <nberman9@gmail.com>; leslie.zm@hotmail.com <leslie.zm@hotmail.com>; Ocampojes@gmail.com <Ocampojes@gmail.com>; ramirezlupita78@gmail.com <ramirezlupita78@gmail.com>; eduardosanchezmurillo@gmail.com <eduardosanchezmurillo@gmail.com>; jfernando.gt@gmail.com <jfernando.gt@gmail.com>; jolsalp@gmail.com <jolsalp@gmail.com>; salvadorquerea0505@gmail.com <salvadorquerea0505@gmail.com>; tam-777@hotmail.com <tam-777@hotmail.com>; alexcamposmontiel@gmail.com <alexcamposmontiel@gmail.com>; stejedadeloro@gmail.com <stedadeloro@gmail.com>

Estimado investigador!

La mesa directiva del IMIN 2025, en un esfuerzo por promover la investigación de calidad en nuestro país, al igual que el año pasado, reconocerá a los mejores trabajos de investigación presentados en el IMIN publicándolos en un Suplemento de la revista Nefrología Latinoamericana.

Por favor la fecha limite para recibir sus trabajos es el día 17 Noviembre.

Se les hizo llegar una carta con los Requisitos que debe llevar Estrictamente su Investigación quedo al pendiente cualquier Duda o Comentario.

Excelente Noche .

Saludos cordiales,



Isela Sarmiento Sánchez

Equipo IMIN

Juan Badiano No. 1, Int. Edificio Santiago Galas, 1er piso
Col. Belisario Domínguez Sección 16, Tlalpan, 14080, Ciudad de México.

Outlook

Re: Resumen de trabajo oral.

Desde Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas <iminstituto@gmail.com>

Fecha Lun 17/11/2025 12:20 PM

Para juan villalobos <juanvillalobos_3d_tm@hotmail.com>

Muy buenas Tardes Dr.

Confirmando de recibido

Excelente Semana

El lun, 17 nov 2025 a las 11:40, juan villalobos (<juanvillalobos_3d_tm@hotmail.com>) escribió:

Hola buenos días, en el archivo anexo envío el resumen con las especificaciones para su publicación.

Yo Juan Luis Villalobos Delgado; autorizo que se publique el trabajo anexo en el Suplemento "Mejores trabajos de investigación del IMIN 2025" de La Revista Nefrología Latinoamericana.

Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 27/01/2026

NOMBRE: VILLALOBOS DELGADO JUAN LUIS **ID** 117354

ESPECIALIDAD: NEFROLOGIA **LGAC (del posgrado):** ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

TIPO DE TRABAJO: (X) Tesis () Trabajo práctico

SEDE HOSPITALARIA: CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

TÍTULO: EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD 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 AL AÑO DE SEGUIMIENTO

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): MEJORA EN SUPERVIVENCIA DE LAS PERSONAS CON TRASPLANTE RENAL, MEDIANTE USO DE INMUNOSUPRESIÓN DE INDUCCIÓN EFICAZ Y SEGURO EN LA DISMINUCIÓN DE RECHAZOS, DE ESTA FORMA MEJORANDO LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES DE TRASPLANTE RENAL

INDICAR SI - NO - NA (No aplica) SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

NO	El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
SI	La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
SI	Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
SI	Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
SI	Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
SI	El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
SI	Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
NO	Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
SI	Cumple con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

SI	Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Posgrado
SI	Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios
SI	Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial
SI	Cuenta con la aprobación del (la) jefe de Enseñanza y/o Hospital
SI	Coincide con el título y objetivo registrado
SI	Tiene el CVU de la SECIHTI actualizado
NA	Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

Sí X
No

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

MCB.E SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

DR. EN FARM. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 136 fracción II, inciso g) del Reglamento General de Posgrado que a la letra señala: autorización de la persona titular del Decanato del Centro de Ciencias de la Salud.

AGRADECIMIENTOS

A mi hospital el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, por todas las experiencias y el aprendizaje adquirido durante todo mi proceso de formación como médico.

Al servicio de Nefrología, que ha sido una experiencia inolvidable de mi vida y me permitió conocer una nueva familia.

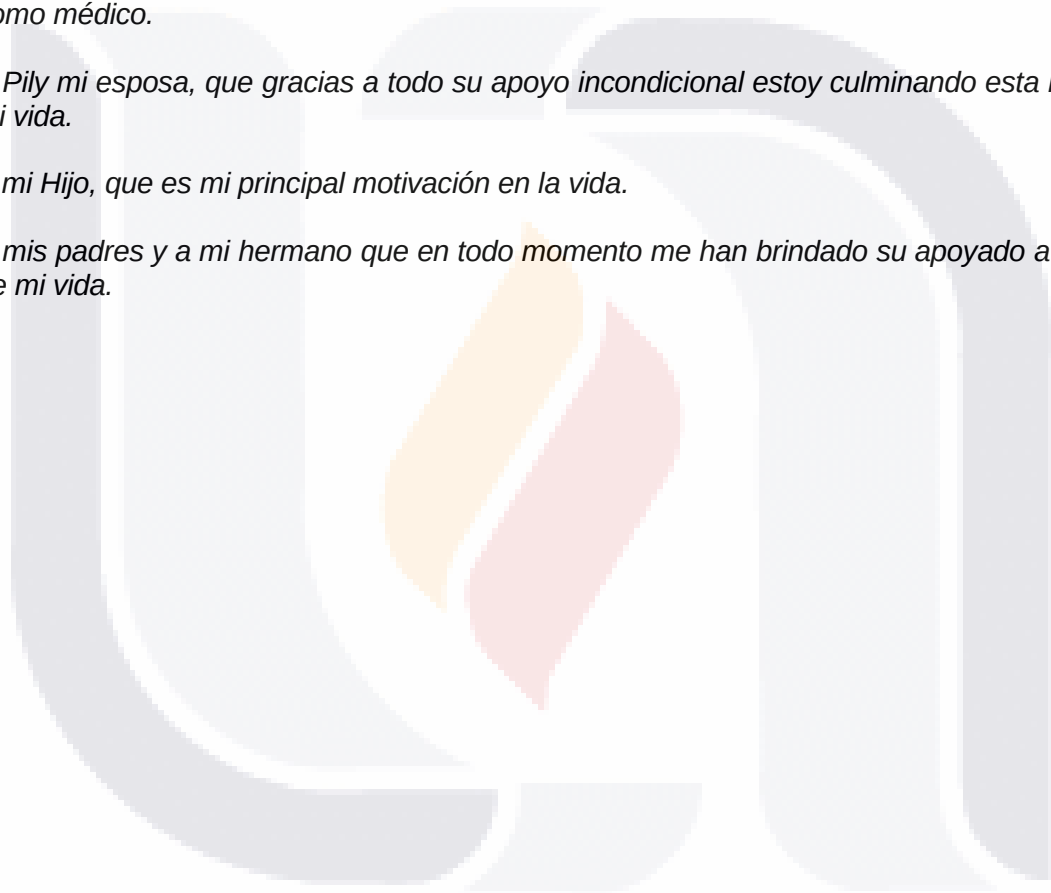
A mi equipo de trabajo, que con su apoyo se hizo posible la realización de esta investigación.

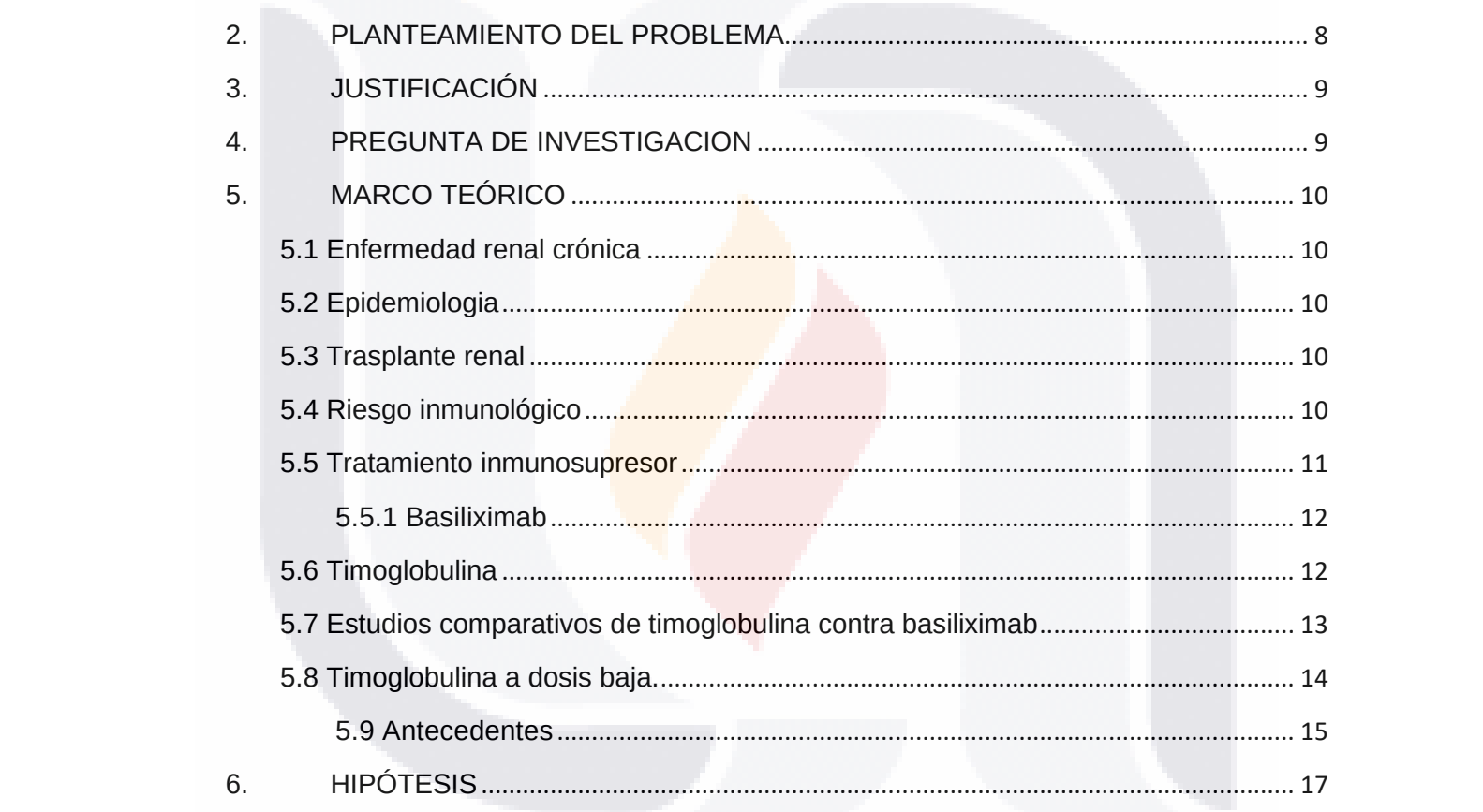
A mis tutores, que durante la especialidad me han impulsado y siempre me motivan a crecer como médico.

A Pily mi esposa, que gracias a todo su apoyo incondicional estoy culminando esta meta en mi vida.

A mi Hijo, que es mi principal motivación en la vida.

A mis padres y a mi hermano que en todo momento me han brindado su apoyo a lo largo de mi vida.





ÍNDICE GENERAL

INDICE DE TABLAS 3

INDICE DE FIGURAS..... 4

RESUMEN..... 5

ABSTRACT 6

1. INTRODUCCIÓN. 7

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... 8

3. JUSTIFICACIÓN 9

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION 9

5. MARCO TEÓRICO 10

5.1 Enfermedad renal crónica 10

5.2 Epidemiología..... 10

5.3 Trasplante renal 10

5.4 Riesgo inmunológico 10

5.5 Tratamiento inmunosupresor 11

5.5.1 Basiliximab 12

5.6 Timoglobulina 12

5.7 Estudios comparativos de timoglobulina contra basiliximab..... 13

5.8 Timoglobulina a dosis baja..... 14

5.9 Antecedentes 15

6. HIPÓTESIS 17

7. OBJETIVO GENERAL 17

7.1 Objetivos específicos: 17

8. METODOLOGÍA 19

8.1 Diseño del estudio: 19

8.2 Universo de trabajo: 19

8.3 Criterios de elegibilidad..... 19

8.3.1 Criterios de inclusión: 19

1

8.3.2 Criterios de exclusión:	19
8.4 Criterios de eliminación.....	20
8.5 Variables	20
8.6 Definición de las variables.....	21
8.7 Calculo de la muestra	23
8.8 Análisis de datos:.....	23
8.9 Aspectos éticos:	24
8.10 Recolección de datos.....	24
8.11 Recursos	24
8.11.1 Recursos Humanos.	24
8.11.2 Recursos materiales.	24
8.11.3 Recursos económicos.	24
8.12 Procedimientos	25
8.13 Cronograma de actividades	26
9. RESULTADOS	27
10. DISCUSIÓN.....	31
11. CONCLUSIONES	33
GLOSARIO.....	34
BIBLIOGRAFÍA.....	35
ANEXOS.....	38

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Codificación de las variables primera parte.....21

Tabla 2. Codificación de las variables segunda parte.....22

Tabla 3. Características de los pacientes29

Tabla 4. Desenlaces en ambos grupos.....30



INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.....27

Figura 2. Diagrama de flujo de los pacientes asignados por grupos de intervención.....28



RESUMEN

Introducción: La enfermedad renal crónica en etapa terminal tiene una tasa de mortalidad muy alta, la cual se puede reducir a más de la mitad con el trasplante renal. El tratamiento de inducción en el trasplante renal reduce las tasas de rechazo renal, siendo una causa importante de pérdida del injerto renal al primer año.

Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad de la timoglobulina en dosis baja comparada con basiliximab al año postrasplante en pacientes con bajo riesgo inmunológico.

Material y Métodos: Ensayo clínico, aleatorizado y abierto, que inició el 25 de marzo de 2024 a la fecha, se calculó un tamaño de muestra de 17 pacientes por grupo, se reclutaron pacientes receptores de riñón de donador vivo con un riesgo inmunológico bajo, asignados a dos grupos. El grupo basiliximab recibió basiliximab 20 mg, los días 0 y 4 del trasplante, el grupo timoglobulina, una dosis total de 3 mg/kg de peso. Se realizaron biopsias percutáneas de injerto a los tres meses del trasplante y al año de trasplante.

Resultados: Incluimos 35 pacientes, 18 en el grupo de basiliximab contra 17 en grupo de timoglobulina, con edad de 36.9 ± 11.4 años. No se presentó diferencias significativas en ambos grupos en cuanto edad, género, frecuencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, tiempo de isquemia fría e isquemia caliente. En el grupo de basiliximab, un paciente presentó rechazo humoral activo. Sin embargo, existió una prevalencia mayor de riesgo alto para infección de CMV en el grupo de timoglobulina (3/17) 17.6% vs 0 % en el grupo basiliximab (LR 4.6, $p = 0.03$). Sin diferencia significativa en otras infecciones.

Conclusiones: Se observó mayor relación de infecciones graves en el grupo de timoglobulina por la frecuencia de CMV. Por lo que en pacientes de bajo riesgo inmunológico y alto riesgo para CMV, deberían recibir inducción con Basiliximab.

Palabras clave:

Trasplante renal, Timoglobulina, Basiliximab, rechazo, infección por CMV.

ABSTRACT

Introduction: End-stage chronic kidney disease has a very high mortality rate, which can be decreased by more than half with kidney transplantation. Induction treatment in kidney transplantation reduces kidney rejection rates, as it is one of the main causes of graft loss in the first year of kidney transplantation.

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of low-dose thymoglobulin compared to basiliximab at one year post-transplant in patients with low immunological risk.

Material and Methods: Randomized and open-label clinical trial, which began on March 25, 2024 to date, a sample size of 17 patients per group was calculated, living donor kidney recipient patients with low immunological risk were recruited, assigned to two groups. The basiliximab group received basiliximab 20 mg, on days 0 and 4 after transplantation, the thymoglobulin group, a total dose of 3 mg/kg of body weight. Biopsies of the graft were performed percutaneously at three months and one year post-transplantation.

Results: We included 35 patients, 18 in the basiliximab group versus 17 in the thymoglobulin group, aged 36.9 ± 11.4 years. There were no significant differences between the two groups in terms of age, gender, frequency of diabetes mellitus, arterial hypertension, cold ischemia time and warm ischemia. In the basiliximab group, one patient presented with active humoral rejection. However, there was a higher prevalence of high risk for CMV infection in the thymoglobulin group (3/17) 17.6% vs 0% in the basiliximab group (LR 4.6, $p = 0.03$). No significant difference in other infections.

Conclusions: A higher relationship of serious infections was observed in the thymoglobulin group due to the frequency of CMV. Therefore, in patients with low immunological risk and high risk for CMV, they should receive induction with Basiliximab.

Keywords:

Kidney transplant, Thymoglobulin, Basiliximab, rejection, CMV infection.

1. INTRODUCCIÓN.

La enfermedad renal crónica por si sola es un importante contribuyente en la morbilidad y mortalidad de enfermedades no comunicables en el mundo (1). De acuerdo a la organización Kidney Disease Improving Global Outcomes, el tratamiento de elección de la enfermedad renal crónica en etapa 5, es el trasplante renal, que puede llegar a reducir el riesgo de muerte hasta en 50% comparado con la terapia dialítica (2). La sobrevida en el injerto renal y en el paciente se ha mejorado con el tiempo. En pacientes receptores de trasplante renal de donante fallecido, la supervivencia del injerto a 10 años fue del 42,3 % en el período comprendido de 1996 a 1999, y aumentó al 53,6 % entre 2008 y 2011. Entre los dos períodos, la supervivencia a 10 años del paciente también mejoró, pasando del 60,5 % al 66,9 % (3).

La disminución de los episodios de rechazo agudo explica la mejora sostenida en la supervivencia del injerto a largo plazo, el refinamiento de las pruebas cruzadas pretrasplante, una vigilancia más estricta y profilaxis antiviral, y avances terapéuticos en el manejo del rechazo agudo, infecciones virales, patología cardiovascular y neoplasias postrasplante.

Es imperativo redoblar esfuerzos para optimizar la sobrevida, priorizando la calidad del órgano donado, la prevención y tratamiento precoz del rechazo agudo, así como el control riguroso de la enfermedad cardiovascular, infecciones y cáncer (4).

En receptores de injerto renal, el riesgo inmunológico se estratifica según factores específicos. La guía KDIGO recomienda basiliximab como esquema inducción de primera línea en la gran mayoría de los pacientes, reservando timoglobulina a dosis estándar para pacientes de riesgo inmunológico alto. En pacientes con riesgo inmunológico bajo, estudios retrospectivos han demostrado eficacia comparable entre timoglobulina a dosis baja y basiliximab en la prevención de rechazo (2). Lo que justifica la realización de ensayos prospectivos que comparen directamente la efectividad de la inducción con timoglobulina a dosis baja contra basiliximab para minimizar el rechazo agudo en pacientes de riesgo inmunológico bajo.

Por lo que decidimos realizar este ensayo clínico, con el fin de evaluar si con dosis baja de timoglobulina se logra reducir la incidencia de rechazos y por otro lado la seguridad de este, principalmente enfocado a infecciones, que se puedan desarrollar en el primer año de trasplante.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con la llegada del trasplante renal, se dio una de las principales revoluciones en Nefrología, ya que permitía a los pacientes que se encontraban con enfermedad renal crónica poder tener una mayor sobrevida, así mismo mejoramiento en la calidad de vida debido a que permitió a los pacientes poder encontrarse sin terapia de sustitución renal con las modalidades convencionales de diálisis peritoneal y hemodiálisis (2). Sin embargo, ha sido todo un reto lograr tener una alta sobrevida del injerto renal en los pacientes, debido a que durante el trasplante se puede presentar rechazo del injerto renal debido a que se reconoce como un órgano extraño, pudiendo causar rechazo renal. Para disminuir el rechazo, se han implementado estrategias de inmunosupresión, tanto de inducción como mantenimiento.

El propósito fundamental de la inmunosupresión en el trasplante renal es evitar la pérdida del injerto renal por rechazo inmunológico, así mismo, manteniendo al mínimo el incremento en la susceptibilidad a infecciones oportunistas y al desarrollo de neoplasias (5).

A pesar de los avances en los protocolos inmunosupresores, cerca del 15 % es la incidencia de rechazo agudo a los 6 meses posterior al trasplante, siendo meritorio de la búsqueda de esquemas de inmunosupresión eficaces para disminuir la incidencia de rechazos (4).

El presente estudio pretende evaluar la eficacia, así como la seguridad del basiliximab frente a la timoglobulina en dosis bajas como agentes de inducción en pacientes receptores de trasplante renal de donante vivo de riesgo inmunológico bajo.

Así mismo al ser un ensayo clínico controlado que inicialmente se había evaluado a 3 meses, es meritorio ampliar el seguimiento a un año, con el fin de establecer la eficacia y seguridad del esquema de inducción en el trasplante renal.

3. JUSTIFICACIÓN

En el trasplante renal uno de los principales objetivos es la supervivencia del injerto, siendo una de las limitaciones el rechazo del injerto renal, motivo por el cual se han realizado esfuerzos por el desarrollo de medicamentos que puedan prevenir este evento.

Es necesario determinar cuál de las terapias de inmunosupresión de inducción entre basiliximab ó timoglobulina con administración de dosis baja, proporciona una mejor prevención del rechazo del injerto renal durante el primer año post trasplante. Una comparación directa entre estos dos esquemas podría identificar cuál es más efectivo y seguro en esta etapa y así mejorar los resultados a corto plazo del trasplante renal.

La selección del agente de inducción más efectivo y con perfil de seguridad favorable contribuiría a la optimización de recursos asistenciales, al minimizar el requerimiento de intervenciones terapéuticas suplementarias o regímenes de rescate por rechazo o por complicaciones infecciosas.

La administración de timoglobulina en dosis bajas (≤ 3 mg/kg total) o basiliximab (20 mg días 0 y 4) persigue atenuar la depleción linfocitaria excesiva y la liberación de citoquinas proinflamatorias, minimizando la susceptibilidad a infecciones oportunistas (CMV, BK-virus), nefrotoxicidad por inmunosupresión excesiva y el riesgo oncogénico a largo plazo. La comparación sistemática de eficacia y seguridad entre ambos agentes identificará el esquema que logre un control adecuado del rechazo del injerto, sin comprometer la integridad del parénquima renal ni la inmunocompetencia del huésped.

Una prevención eficaz del rechazo y una inmunosupresión equilibrada se traducirán en una mejor preservación de la función renal del injerto, menor incidencia de disfunción crónica del aloinjerto y reducción de complicaciones sistémicas, impactando favorablemente en la mejoría de la calidad de vida del paciente trasplantado y en la durabilidad del injerto a largo plazo.

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo realiza en promedio 50 a 70 trasplantes renales anualmente lo que hace factible la realización del ensayo clínico.

La terapia de inducción con timoglobulina en dosis baja en comparación basiliximab podría tener beneficios en la reducción de rechazo agudo del injerto, por lo que consideramos necesario evaluar la efectividad de timoglobulina en comparación con basiliximab en nuestro centro.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la efectividad y seguridad de la inmunosupresión con timoglobulina a dosis baja en comparación con basiliximab como terapia de inducción en el trasplante renal al año de seguimiento en pacientes de riesgo inmunológico bajo?

5. MARCO TEÓRICO

5.1 Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica por si sola es un factor importante tanto de morbilidad y mortalidad asociadas a las enfermedades de tipo no transmisibles en todo el mundo. (1) Según la KDIGO, se define por alteraciones en la función y/o estructura del riñón que persisten al menos 3 meses con afección a la salud. Su clasificación se basa en la causa, el estadio de la tasa de filtración glomerular (TFG) —de G1 a G5— y la categoría de albuminuria —de A1 a A3—. Para estimar inicialmente la TFG, se recomienda medir la creatinina sérica y aplicar la ecuación CKD-EPI. Los factores de riesgo más frecuentes incluyen hipertensión arterial, diabetes, patología cardiovascular y antecedentes de lesión renal aguda o enfermedad renal aguda. (6)

5.2 Epidemiología

Aproximadamente el 7 % de la población tiene una tasa de filtración glomerular inferior a 60 mL/min/1,73 m², con un riesgo superior al 50 % de desarrollar enfermedad renal crónica. Dentro de las causas principales de la enfermedad renal crónica son la diabetes y la hipertensión arterial. (7)

5.3 Trasplante renal

La enfermedad renal crónica en etapa 5, el trasplante renal representa el tratamiento de elección, ya que puede reducir hasta en un 50 % el riesgo de mortalidad en comparación con la diálisis (2). El sistema inmunitario ha evolucionado en cuestión a la organización de respuestas celulares, humorales y citocinas para defender al organismo de patógenos, evitando al mismo tiempo daño propio. Sin embargo, en el contexto del trasplante, esta activación desencadena una lesión inmunológica y rechazo del aloinjerto (5). El rechazo del injerto constituye una de las principales causas de pérdida del riñón trasplantado. Según la clasificación de Banff, se distinguen dos mecanismos patogénicos principales: Rechazo celular, Rechazo humoral y en ocasiones, ambos procesos coexisten, configurando un rechazo mixto (8).

5.4 Riesgo inmunológico

La existencia de elementos que predisponen a un rechazo agudo del injerto define el “riesgo inmunológico”, no estando bien establecida una definición en la literatura. De acuerdo a autores como Brennan y cols. definieron “riesgo inmunológico alto” en el caso de trasplante de donador fallecido de acuerdo al tiempo de isquemia fría, así como las características del donante fallecido con un algoritmo complejo(9). Por otra parte, Noel y cols. lo definieron con factores del receptor: panel reactivo de anticuerpos (PRA) actual >30%, un panel reactivo de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

anticuerpos máxima >50%, segundo trasplante si el primero se perdió por rechazo dentro de los 2 años, y tercer o cuarto trasplante (10). En el caso de Hanaway y cols. definen factores del receptor: afroamericano, retrasplante o PRA actual >20% (10). Las guías KDIGO, definen “factores de riesgo para rechazo agudo” a factores del donante: mayor edad, el tiempo de isquemia fría >24 h. En tanto los factores del receptor: mayor número de mismatches de HLA, edad del destinatario más joven, etnia afroamericana, PRA >0%; presencia de presencia de anticuerpos anti-HLA donador-específicos (ADE); Incompatibilidad ABO(2). Hardinger y cols. proponen que la elección de tratamiento de inducción este dictaminada por una evaluación del riesgo, siendo riesgo inmunológico menor: cero mismatch de HLA, donante vivo, etnia caucásica, Panel reactivo a anticuerpos bajo, ausencia de Anticuerpos donador específico, compatibilidad del grupo sanguíneo, función inmediata del injerto, tiempo breve de isquemia fría, y un primer trasplante. Riesgo inmunológico mayor: aumento del número de mismatches de HLA, receptor más joven con donante de mayor edad, etnia afroamericana, panel reactivo de anticuerpos elevado, presencia de anticuerpos donante específico, incompatibilidad del grupo sanguíneo, retraso en el inicio de la función del injerto, tiempo prolongado de isquemia fría y retrasplante(11). Morales-Buenrostro y cols. considera “riesgo inmunológico mediano-bajo”, a los pacientes sin anticuerpos medibles, y “Riesgo inmunológico bajo” al receptor que comparte dos haplotipos con el donante (12). Para fines de la presente investigación se definirá como riesgo inmunológico bajo: 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.

5.5 Tratamiento inmunosupresor

La terapia inmunosupresora combinada con diferentes fármacos inhibe la activación y proliferación de linfocitos T, previniendo el rechazo del aloinjerto y la pérdida del injerto renal (7). El objetivo principal de la inmunosupresión es evitar el rechazo del aloinjerto, manteniendo una competencia inmunológica residual que sea suficiente para proteger al receptor frente a infecciones oportunistas y neoplasias. Los tres pilares terapéuticos son: inducción o profilaxis del rechazo agudo, mantenimiento inmunosupresor crónico y tratamiento del rechazo agudo establecido(13).

La inducción consiste en la administración perioperatoria de inmunosupresión de alta intensidad, empleando anticuerpos dirigidos contra vías de activación linfocitaria T, con la

finalidad de minimizar el rechazo hiperagudo y la pérdida precoz del injerto. En la actualidad, se aplica protocolo de inducción en el 91,9 % de los trasplantes renales. Los anticuerpos policlonales se obtienen mediante inmunización heteróloga (equino o lagomorfo) con timocitos o linfocitos humanos purificados; de la especie lagomorfa deriva la globulina antitimocito de conejo (rATG, timoglobulina). Mediante fusión celular híbrida se han generado anticuerpos monoclonales específicos, como el basiliximab (anti-CD25) (14).

5.5.1 Basiliximab

El basiliximab es un anticuerpo quimérico monoclonal IgG1 (ratón/humano), específico para la subunidad alfa del receptor de interleucina 2 (CD25), en el paso posterior a las señales 1 y 2 de las células T activadas. No causa depleción linfocitaria, pero afecta la respuesta que pudieran tener frente a los antígenos (15). Fue el primer agente de inducción biológico aprobado por la FDA (United States Food and Drug Administration) para profilaxis de rechazo agudo en trasplante renal (10). Se administra como una dosis total estándar o convencional de 40 mg, dividido en dos dosis de 20 mg. La primera dosis se tiene que administrar vía intravenosa en bolo o en infusión para 30 minutos, dentro de 2 horas previas a la realización de la cirugía de trasplante. La segunda dosis de 20 mg, se administra a los cuatro días después del trasplante (16). Se puede resumir la evidencia del uso clínico de basiliximab vs no inducción con el metanálisis de estudios clínicos aleatorizados, que se realizó por Webster y cols. donde los antagonistas de interleucina 2 vs placebo, redujeron el rechazo agudo probado por biopsia renal percutánea 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 se redujo la pérdida del injerto a un año (17). A partir de este estudio la KDIGO emitió la recomendación de usar basiliximab como tratamiento de inducción de primera línea en trasplante renal en pacientes de riesgo inmunológico bajo-moderado, pero sugiere el uso de un agente depletor de linfocitos y no de basiliximab en pacientes con riesgo inmunológico alto (2).

5.6 Timoglobulina

La globulina anti-timocito obtenida de conejo (Timoglobulina, rATG) es un fármaco de tipo anticuerpo policlonal dirigido contra los antígenos de linfocitos humanos (18). Se obtiene tras inmunizar conejos con timocitos humanos, resultando una fracción de IgG del suero que se purifica y pasteuriza para su utilización.

La globulina antitimocito de conejo se fija a antígenos presentes en la superficie de los linfocitos T, y en menor medida en células B, monocitos y neutrófilos, lo que provoca una depleción de células linfocitarias mediante lisis que depende de la vía del complemento y apoptosis por activación de linfocitos T (14). Esta depleción afecta profundamente a los linfocitos CD2+, CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+ y CD45+, ocurriendo en las primeras 24 horas tras la administración y persistiendo el efecto por al menos 22 meses (10). En

1998 se autorizó su uso para tratar el rechazo celular agudo, y en 2017 para la profilaxis del rechazo en trasplantes renales, siempre junto con un esquema de inmunosupresión de mantenimiento. La dosis óptima de inducción no se encuentra bien establecida y depende del centro trasplantador, aunque comúnmente se emplea una dosis acumulada de 5-6 mg/kg de peso corporal. Se recomienda reducir la dosis a la mitad si los leucocitos están entre 2000-3000/mm³ o las plaquetas entre 50 000-75 000/mm³, y suspender el tratamiento si los leucocitos bajan de 2000/mm³ o las plaquetas de 50 000/mm³. Una contraindicación es el caso de alergia o anafilaxia a proteínas de conejo, o en pacientes con infecciones agudas/crónicas activas. Es necesario vigilar reacciones adversas, efectos hematológicos, infecciones y riesgo de malignidad posterior. Los efectos adversos más frecuentes incluyen infección urinaria, dolor abdominal, hipertensión, náuseas, disnea, fiebre, cefalea, ansiedad, escalofríos, hiperpotasemia, trombocitopenia y leucopenia (18).

Mourad et al. evaluaron en un ensayo aleatorizado, prospectivo, abierto y multicéntrico la eficacia de la inducción con timoglobulina contra la no inducción: timoglobulina 1,25 mg/kg/día durante 10 días (n=151) vs. no inducción (n=158) en receptores de trasplante renal de donante fallecido con triple terapia de inmunosupresión de mantenimiento con tacrolimus, esteroide y azatioprina. A los 12 meses, el rechazo agudo confirmado por biopsia fue significativamente menor en el grupo con inducción (15,2 % vs. 30,4 %). La supervivencia tanto del paciente y el injerto fue similar en ambos grupos. En el grupo con globulina antitimocito de conejo se observó mayor incidencia de infección por CMV, leucopenia, fiebre, herpes simple, trombocitopenia y enfermedad del suero (10,6 %) (19).

Las dosis de inducción en ensayos clínicos han variado entre 1-6 mg/kg/dosis durante 1-10 días, siendo las más habituales 1,5 mg/kg durante 3-5 días. (17) Guk-Turner et al. realizaron un estudio retrospectivo en adultos de alto riesgo inmunológico (85 % eran retrasplantes, 19 % PRA >40 %) y demostraron que dosis ≤7,5 mg/kg eran seguras y efectivas para prevenir rechazo agudo al año, con función y supervivencia del injerto comparables (20).

5.7 Estudios comparativos de timoglobulina contra basiliximab

En el contexto de la terapia inmunosupresora de inducción en el trasplante renal, la timoglobulina ha demostrado mayor eficacia respecto al basiliximab en la prevención del rechazo agudo a 1 año en pacientes de alto riesgo inmunológico o aquellos con función retardada del injerto (DGF), manteniéndose este beneficio a los 5 años (21).

Un metaanálisis que incluyó 18 estudios y 1.844 pacientes comparó anticuerpos anti-receptores de IL-2 (IL-2Ra) versus timoglobulina. No se observaron diferencias en pérdida del injerto ni en rechazo agudo clínico; sin embargo, el grupo con ATG presentó menor incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia al año (RR 1,30; IC 95% 1,01–1,67), aunque a costa de un mayor riesgo oncogénico (RR 0,25; IC 95% 0,07–0,87) y de enfermedad por citomegalovirus (CMV) (RR 0,68; IC 95% 0,50–0,93) (16).

Liu y cols. en un metanálisis de 6 ensayos aleatorizados (n=853), no encontraron diferencias significativas entre ATG y basiliximab en rechazo agudo confirmado por biopsia (RAPB), DGF, pérdida del injerto o mortalidad del paciente (22).

Actualmente en la práctica actual, la terapia de inducción se adapta al perfil de riesgo-beneficio del paciente y evoluciona en paralelo con los esquemas de mantenimiento. En receptores de bajo riesgo (primer trasplante renal de donante vivo) bajo triple terapia con tacrolimus, ácido micofenólico y prednisona, un análisis retrospectivo con emparejamiento por puntaje de propensión no demostró beneficio de antagonistas del receptor de interleucina 2 frente a no inducción en rechazo agudo ni sobrevida del injerto. En cambio, el uso de timoglobulina obtenida de conejo, se asoció con una reducción relativa del 22 % en el riesgo de rechazo agudo comparado con antagonistas del receptor de interleucina 2, sin impacto en la sobrevida del injerto (23).

5.8 Timoglobulina a dosis baja.

Dado el costo de Timoglobulina, 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 (24). De acuerdo con diferentes estudios, 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 igual o mayor a 4.6 mg/kg de peso corporal.

En un estudio de cohorte retrospectivo Singh y cols. realizaron 3 estrategias de dosis acumuladas, en pacientes no sensibilizados con donador vivo se administró Timoglobulina 3mg/kg (n=96), en receptores de donador fallecido no sensibilizados timoglobulina 4.5 mg/kg (n=102), y en pacientes sensibilizados (trasplante previo, PRA > 20% o prueba cruzada por citometría de flujo positiva Timoglobulina 6 mg/kg (n=26). No presentando diferencia significativa en cuanto a rechazo, supervivencia del injerto o la supervivencia del paciente entre los tres grupos (25). Por otra parte se han encontrado hallazgos parecidos en otro estudio con pacientes con PRA bajo, con dosis de timoglobulina de 3 mg/kg contra 4.5 mg/kg (26). En estudios de dosis reducida de Timoglobulina, es prudente excluir a los pacientes que se presenten con anticuerpos donador-específicos pretrasplante (27).

El uso de timoglobulina a dosis baja se ha estudiado en pacientes con riesgo inmunológico alto. Kho y cols. analizaron las poblaciones de células T y Natural killer además de la sobrevida de rechazo e infección a 1 año. Se realizaron grupos donde se administraron dosis de timoglobulina de 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg o 2.0 mg/kg en los primeros 3 días consecutivos después del trasplante con dosis totales de 1.5 mg/kg, 3.0 mg/kg y 6.0 mg/kg respectivamente y que se compararon con un grupo control. Las poblaciones de células T se recuperaron al mes de la administración en el grupo de 1.5 mg/kg, antes de cumplir un año en el grupo de 3 mg/kg, y sin presentar recuperaron en el grupo de 6 mg/kg, no se mostró diferencia en la sobrevida del injerto, rechazo o infección entre los grupos (28). Yang y cols. realizaron un

estudio retrospectivo, en pacientes con riesgo inmunológico bajo, el grupo de dosis baja de Timoglobulina en 39 pacientes recibió 1mg/kg en el día 0, y 0.5 mg/kg en los días 1, 2 y 3 con una dosis total administrada de 2.5 mg/kg, y grupo dosis alta en un total de 30 pacientes, ambos grupos se compararon con no inducción en un total de 212 pacientes. En los dos regímenes se redujo la tasa de rechazo a 3 años, sin presentar diferencia en sobrevida del injerto y en el paciente. La infección por Citomegalovirus se presentó en mayor proporción en el grupo de dosis alta (29). En un estudio de cohorte retrospectiva, donde se comparó la dosis baja 3mg/kg, contra la no inducción, se observó una reducción en rechazo en el grupo de inducción con timoglobulina, sin incremento en los casos de infección por CMV, mortalidad o pérdida del injerto renal (30). Por otra parte, Lee y cols. realizaron un estudio de metanálisis para comparar la efectividad de timoglobulina en trasplante renal de acuerdo con la dosis y esquema de administración, donde se incluyeron 10 estudios con una población de 1065, formando 6 grupos: timoglobulina en dosis alternas, con dosis total de 9 mg/kg, 6 mg/kg y 4.5 mg/kg, y grupos de dosis única, con administración de dosis total 6 mg/kg y 4.5 mg/kg; comparándose con el grupo control. No se presentaron diferencias significativas en la supervivencia, la infección viral, la función renal o la supervivencia del injerto. Hubo una tendencia en la reducción de rechazo agudo en los grupos de administración de 4.5 y 9 mg/kg. En el grupo de 9 mg/kg, presentó la tendencia más alta a infección por CMV e infecciones bacterianas, sin significancia estadística (31).

5.9 Antecedentes

El primer estudio donde se compararon dosis bajas de timoglobulina contra basiliximab, en terapia de inmunosupresión de inducción, se realizó por Laftavi y cols. Mediante un estudio retrospectivo en pacientes de riesgo inmunológico bajo (PRA < 30%, receptores del primer trasplante de riñón de donador fallecido por muerte encefálica, recibieron basiliximab 40 receptores de donante fallecido y 20 de donador vivo, recibieron timoglobulina a una dosis promedio 3.1 ± 1.2 mg/kg, 145 receptores de donador fallecido, y 64 de donador vivo. A los 8 años, no se presentaron diferencias en sobrevida del paciente en donante vivo. En los grupos de donante vivo y donante fallecido con dosis baja de timoglobulina, se presentaron menor tasa de rechazo agudo 7.8% vs 35% en basiliximab, $p < 0.01$. En donante fallecido, la administración de dosis baja de timoglobulina se asoció con mayor sobrevida del injerto (86% vs 76%, $p = 0.02$). Las infecciones virales y cáncer fueron similares en los grupos (32). Dedinská y cols. realizaron un estudio retrospectivo para determinar la ocurrencia de rechazo agudo probado por biopsia de injerto renal en pacientes receptores con riesgo inmunológico bajo, comparando esquemas de inducción con basiliximab contra dosis bajas de timoglobulina a 3.5 mg/kg. Realizaron un seguimiento a 6 meses, y los pacientes recibieron esquema de mantenimiento a base de tacrolimus ácido micofenólico y corticoides. No se presentaron diferencias significativas en cuanto la ocurrencia de rechazo o de complicaciones infecciosas. Los pacientes con esquema de inducción con timoglobulina fueron los que presentaron mayor isquemia fría, recibieron frecuentemente a donadores de criterios expandidos, y presentaban más mismatches de HLA-DR, siendo más rechazo agudo

comprobado por biopsia (HR 3.48, $p=0.003$) los que presentaron retardo en la función del injerto (33). Lee y cols. realizaron un estudio retrospectivo, en pacientes con bajo riesgo inmunológico (PRA < 30% previo al trasplante), donde se les administró basiliximab a 21 pacientes y timoglobulina 4.5 mg/kg total en 25 pacientes ($n=25$). El grupo de basiliximab presentó mayor incidencia de rechazo en un 23.8%, contra 0% en el grupo de timoglobulina, alteraciones limítrofes en un 42.9% en basiliximab, y 8% en timoglobulina a 6 meses. La infección por CMV ocurrió más en el grupo con timoglobulina (34). Martínez y cols. realizaron un estudio prospectivo aleatorizado, en pacientes receptores de primer trasplante renal de donador vivo y de riesgo inmunológico bajo. Un total de 53 pacientes recibieron basiliximab en dosis convencional, y Timoglobulina 3 mg/kg/total en 47 pacientes. A los 12 meses del estudio, no hubo diferencias en rechazo agudo, función retardada del injerto, función lenta del injerto, leucopenia, infecciones, o en sobrevida del injerto y sobrevida de paciente (35). Vnucak y cols. realizaron un estudio utilizando estratificación de riesgo inmunológico, y compararon dosis de inducción de timoglobulina a 3.5 mg/kg en un total de 42 pacientes, 6 mg/kg en un total de 31 pacientes, basiliximab en un total de 60 pacientes, y no inducción en 19 pacientes. Los pacientes que se determinaron como riesgo inmunológico bajo, recibieron terapia de inducción con basiliximab, los de riesgo moderado recibieron Timoglobulina 3.5 mg/kg, y los de riesgo inmunológico elevado 6 mg/kg. Todos recibieron triple esquema de mantenimiento con micofenolato, tacrolimus y prednisolona, con seguimiento a 12 meses. El grupo de timoglobulina 3.5 mg/kg, se comparó con el grupo de basiliximab, se presentó significancia estadística en la menor incidencia de rechazo celular agudo en 14.2 % contra 33.3 % con basiliximab. En el grupo de basiliximab, la duración de la diálisis ≥ 3 años ($p=0.0191$), el tiempo de isquemia fría mayor a 17 horas o el retraso en la función del injerto ($p < 0.0001$) fueron los factores de riesgo independientes para la pérdida del injerto ($p = 0.0097$) (36). Finalmente, Masset y cols. en un estudio retrospectivo de cohorte, compararon la inducción con basiliximab vs timoglobulina en pacientes con riesgo inmunológico bajo. Recibieron basiliximab un total de 83 pacientes, y timoglobulina a dosis de 2 mg/kg, un total de 100 pacientes, y mantuvieron esquema de inmunosupresión de mantenimiento similares. No se presentó diferencia significativa en sobrevida de paciente o sobrevida del injerto, ni complicaciones infecciosas entre los grupos. Hubo una tendencia a un primer rechazo agudo con basiliximab (HR 1.92, IC 95% 0.77-4.78), más episodios de rechazo agudo (17% vs 7.3%, $p=0.01$), y diabetes postrasplante en el grupo con basiliximab (HR 2.44, IC 95% 1.09-5.46) (37).

6. HIPÓTESIS

Ha: El uso de timoglobulina a dosis baja en comparación con basiliximab dosis estándar reduce el riesgo de rechazo agudo y complicaciones al año 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 y complicaciones al año post trasplante en pacientes con riesgo inmunológico bajo.

7. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la efectividad y seguridad de timoglobulina a dosis baja en comparación con basiliximab como inmunosupresores de inducción en trasplante renal al año de seguimiento en pacientes con riesgo inmunológico bajo.

7.1 Objetivos específicos:

- A. Determinar la tasa de rechazo agudo, con la confirmación por biopsia de injerto en los pacientes tratados con esquema de timoglobulina en comparación con aquellos tratados con basiliximab durante el primer año post trasplante renal.
- B. Comparar el tipo de rechazo agudo mediante biopsia de injerto 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 renal en los pacientes que reciben inducción con timoglobulina contra basiliximab.
- D. Comparar la incidencia de función lenta del injerto entre los pacientes que reciben inducción con timoglobulina contra basiliximab.
- E. Comparar la función renal, calculada por la tasa de filtrado glomerular estimada por CKD EPI 2021 por creatinina, en pacientes tratados con timoglobulina versus basiliximab durante el primer años post trasplante renal.
- F. Analizar la incidencia de infecciones del tracto urinario en pacientes tratados con timoglobulina contra basiliximab en el primer año postrasplante.
- G. Comparar la incidencia de infecciones por citomegalovirus en pacientes tratados con timoglobulina versus basiliximab en el primer año posterior al trasplante.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- H. Comparar la incidencia de infecciones que se presentan por virus BK en pacientes tratados con timoglobulina y aquellos tratados con basiliximab en el primer año postrasplante.
 - I. Determinar la tasa de mortalidad en pacientes tratados con inducción a base de timoglobulina en comparación con aquellos tratados con basiliximab durante el primer post trasplante renal.



8. METODOLOGÍA

8.1 Diseño del estudio:

Se realizó un ensayo clínico controlado, no cegado, aleatorizado y unicéntrico. Durante el periodo de un año se llevó a cabo el reclutamiento de pacientes, a partir de Agosto del 2024 hasta septiembre 2025. Se comparó la eficacia y seguridad del tratamiento de inducción con timoglobulina a dosis bajas contra basiliximab, en pacientes con bajo riesgo inmunológico receptores de trasplante renal de donador vivo, con un tiempo máximo de seguimiento de 1 año de duración. El objetivo primario fue la comparación en la incidencia de rechazos. Los objetivos secundarios fueron el tipo de rechazo, la presencia de infecciones, el estado de la función del injerto renal posterior al trasplante en el tiempo de seguimiento del estudio.

8.2 Universo de trabajo:

El estudio se realizó en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo (CHMH), en Aguascalientes, México. En pacientes que pertenecían al programa de trasplante renal. Se seleccionaron a los pacientes que recibieron injerto renal de donante vivo con riesgo inmunológico bajo que contaran con protocolo de trasplante completo con firma del consentimiento informado por escrito por el mismo paciente o su representante legal

8.3 Criterios de elegibilidad

8.3.1 Criterios de inclusión:

Características necesarias para considerar a los pacientes dentro de la población de estudio.

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

8.3.2 Criterios de exclusión:

Características necesarias para no considerar a los pacientes dentro de la población de estudio.

- 1) Antecedente de trasplante renal previo
- 2) Donador que comparte 2 haplotipos
- 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
- 7) Menores de 18 años.

8.4 Criterios de eliminación

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

8.5 Variables

Independientes:

Tipo de inmunosupresión de inducción

Dependientes:

Género, edad, índice de masa corporal, diabetes e hipertensión, 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, Incidencia de infecciones de vías urinarias, Incidencia de infección por citomegalovirus, Incidencia de infección por virus BK, Incidencia de otras infecciones, Tasa de mortalidad, Tiempo de isquemia fría, Tiempo de isquemia caliente, Riesgo de CMV pretrasplante, Número de alelos de HLA compartidos entre el donante y el receptor

8.6 Definición de las variables

Tabla 1. Codificación de las variables (primera parte)

Código	Definición conceptual	Significado	Tipo de variable	Unidad de medición	Valores posibles
Variables dependientes					
IND	Tipo de inmunosupresión de inducción	Grupo al que pertenece en función al tipo de inmunosupresión de inducción que recibieron durante el trasplante.	categoría	N/A	N/A
Variables independientes					
Edad del receptor	Edad	Años que ha vivido el paciente	continua	Años	18-99
Sexo del receptor	Sexo	característica fisiológica y sexual con la que se nace	Dicotómica	N/A	Mujeres- 0 Hombres-1
Talla receptor	Talla	Distancia entre el piso y vértex con el paciente en posición erecta.	Continua	M	1.1-2.2
Peso receptor	Peso	Se refiere al peso de la persona	Continua	Kg	30-150
IMC receptor	Índice de masa corporal	Determinación obtenida del peso sobre el cuadrado de la talla en metros	Continua	Kg/m2	0 a 50
HAS	Hipertensión arterial sistémica	Se refiere si el paciente cuenta con el antecedente de padecer hipertensión arterial sistémica	Dicotómica	N/A	Si-1 No-0
DM	Diabetes mellitus	Hace referencia si el paciente cuenta con el antecedente de padecer diabetes mellitus	Dicotómica	N/A	Si-1 No-0
RA	Rechazo agudo	Se refiere si el paciente presentó algún tipo de rechazo durante el seguimiento	Dicotómica	N/A	Si-1 No-0
TFG	Tasa de filtrado Glomerular	Se refiere a la tasa de filtrado glomerular que tiene el paciente durante su seguimiento	Cuantitativa	Mg/dl	0.6-30
TRA	Tipo de rechazo	Se refiere al tipo de rechazo de injerto renal en biopsia de injerto por clasificación de Banff 2022	Nominal/ Politómica	N/A	Rechazo humoral Rechazo celular Rechazo Mixto
FRI	Función retardada del injerto	Se refiere a la necesidad de terapia de diálisis en los primeros 7 días postrasplante	Dicotómica	N/A	Si-1 No-0

Continuación de la definición de las variables

Tabla 2. Codificación de las variables (segunda parte)

Código	Definición conceptual	Significado	Tipo de variable	Unidad de medición	Valores posibles
Variables independientes					
ICMV	Enfermedad renal crónica	Se refiere a la presencia de replicación de CMV en sangre independiente- mente de signos y síntomas	Dicotómica	N/A	Si-1 No-0
IBVK	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	Se refiere a la presencia de replicación de virus BK en sangre independiente- mente de signos y síntomas	Dicotómica	N/A	Si-1 No-0
IVEB	Otra enfermedad	Se refiere a la presencia de replicación de virus Epbstein-Barr en sangre independiente- mente de signos y síntomas	Dicotómica	N/A	Si-1 No-0
LEU	Leucopenia	Se refiere a la presencia de Leucopenia durante el seguimiento de los pacientes	Dicotómica	N/A	Si-1 No-0
FLI	Función lenta del injerto	Ausencia de descenso mayor a 25% en creatinina sérica en los primeros 5 días postrasplante	Dicotómica	N/A	Si-1 No-0
IVU	Infección de vías urinarias	Se refiere a la presencia de un cultivo positivo por cualquier microorganismo con presencia de síntomas	Dicotómica	N/A	Si-1 No-0
Edad del donador	Edad	Años que ha vivido la persona	Continua	Años	18-99
Sexo del donador	Sexo	característica fisiológica y sexual con la que se nace	Dicotómica	N/A	Mujeres- 0 Hombres-1
Anemia	Anemia	Valor de hemoglobina <12 g/dl, y/o hematocrito <35 por ciento. En hombres, hemoglobina <13 g/dl o hematocrito <40 por ciento	Dicotómica	N/A	Si-1 No-0
GA	Gravedad de la anemia	Se refiere al grado de anemia que presenta el paciente previo al trasplante según la clasificación de OMS	Ordinal / Politómica	g/L	Leve Moderada Severa
EERC	Etiología de la Enfermedad renal Crónica	Hace referencia a la etiología que condiciono la Enfermedad renal crónica	Nominal/ Politómica	N/A	Diabetes, Glomerulopatía, Hipertensión, Causa desconocida
TI	Tiempo de isquemia	Se refiere al tiempo desde el pinzamiento arterial hasta la conservación en frío	Cuantitativa	Min	1-180

8.7 Cálculo de la muestra

Se estimó un tamaño de muestra con 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. 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 intervención.

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

$$P_1 = 0$$

$$Q_1 = 1 - 0$$

$$P_2 = 0.238$$

$$Q_2 = 1 - 0.238$$

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

$$N = 0.9384$$

$$0.056644$$

$$N = 16.5 = 17 \text{ pacientes por grupo}$$

8.8 Análisis de datos:

Para datos de las variables con una distribución normal se representarán como media y desviación estándar, en los datos de distribución no normal con mediana e intervalos intercuartíles. En el análisis descriptivo se analizó la distribución de las variables continuas con prueba de Kolmogorov Smirnov. Para variables categóricas y dicotómicas se presentaron como frecuencias y porcentajes. Para la comparación entre los grupos para las variables dicotómicas u ordinales se analizaron con prueba de Chi2 o exacta de Fisher según corresponda. Las diferencias se determinarán dependiendo de la prueba de normalidad paramétrica con T de Student y no paramétrica con U de Mann Whitney. Para las curvas de supervivencia de Kaplan Meier, se compararán con método de Log Rank y se realizó por riesgos proporcionales de Cox, el riesgo por medio de Hazard ratio con intervalos de confianza del 95%. Un valor de p menor de 0.05 será considerado como significativo. Se utilizaron los softwares Microsoft Excel 365 y SPSS.

8.9 Aspectos éticos:

El estudio se llevó a cabo tomando en cuenta la Norma Oficial Mexicana NOM-012- SSA3-2012 y Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como de acuerdo a el Protocolo de Estambul y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (38,39,40,41). Se obtuvo consentimiento informado previo al ingreso al estudio para recibir administración de terapia de inducción de inmunosupresión con timoglobulina en dosis baja o basiliximab en el trasplante renal. Fue aprobado por el comité de ética del Centenario Hospital Miguel Hidalgo con número de aprobación 2024-R-16.

8.10 Recolección de datos

Se empleo 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 como terapia de inducción en receptores de trasplante renal con riesgo inmunológico bajo para reducir la incidencia de rechazo agudo al año de seguimiento”.

8.11 Recursos

8.11.1 Recursos Humanos.

Juan Luis Villalobos Delgado, Alfredo Chew Wong, Emmanuel Alejandro Fuentes Hernández, Guadalupe Ricalde Ríos, Dulce María Macias Díaz, Rafael Reyes Acevedo, Marisol Guadalupe Calderón Vargas.

8.11.2 Recursos materiales.

Para llevar a cabo nuestro proyecto de investigación, Se requirieron insumos para estudios histopatológicos, laboratorio y de gabinete. Se requirió de material y equipos de oficina: Hojas de recolección de datos, material necesario para realizar biopsias de injertos renales por indicación y por protocolo en los pacientes, equipo de cómputo propio del Hospital Centenario Miguel Hidalgo y software de oficina.

8.11.3 Recursos económicos.

Recursos económicos: Los costos de laboratorio en la semana 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 12, sexto mes y al año (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.

8.12 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 a dosis baja. 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 postrasplante. 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 días de la semana durante las primeras cuatro semanas posteriores al trasplante, posteriormente de forma semanal por un mes, luego cada dos semanas durante un mes y posteriormente 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 90 días y al año postrasplante, o en caso de sospecharse nefropatía por virus BK.

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

Se solicitaron PCR de virus de Epstein Barr (VEB) a los 90 días y al año postrasplante, 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 realizarán al año en el seguimiento.

Se realizó biopsia percutánea de injerto por indicación en caso de presentarse disfunción aguda del injerto como en los casos de elevación de azoados o sospecha de rechazo.

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

Todos los eventos clínicos se registraron en bitácora de seguimiento, en la base de datos del protocolo “Efectividad de timoglobulina en dosis baja en comparación con basiliximab como esquema de inducción en los receptores de trasplante renal con riesgo inmunológico bajo para reducir la incidencia de rechazo agudo al año de seguimiento”.

8.13 Cronograma de actividades

Inicio de actividades a partir de Julio 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).



9. RESULTADOS

Se reclutaron 38 paciente, con pérdida del seguimiento en un paciente. Dentro de la aleatorización Incluimos 37 pacientes, 19 en el grupo de basiliximab contra 18 en grupo de timoglobulina, con edad de 37.4 ± 11.4 años, siendo en mayor proporción del sexo masculino con un 75% de los pacientes. El diagrama de flujo se representa en la **Figura 1**. De los pacientes que se incluyeron, un paciente fue excluido por perdida del surgimiento posterior a la realización de trasplante renal. Se aleatorizaron de forma abierta un total de 37 pacientes a los grupos de tratamiento de inducción, asignándose 19 al grupo de basiliximab y 18 pacientes al grupo de timoglobulina a dosis baja.

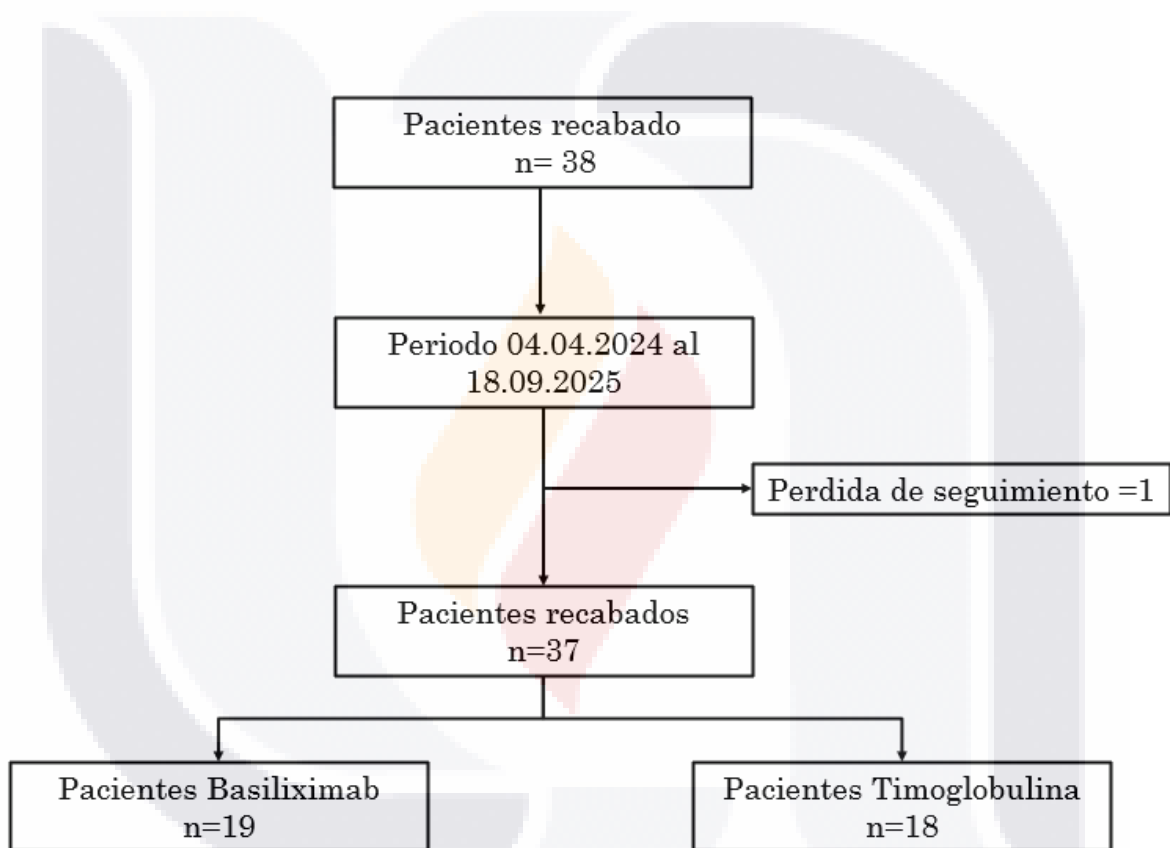


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio

De ambos grupos de pacientes, en el grupo de basiliximab correspondieron un total de 68.4% eran hombres, en el caso de los pacientes asignados a timoglobulina el 83.3% fueron hombres, durante el seguimiento en el grupo de basiliximab dos pacientes tuvieron pérdida del injerto: uno por microangiopatía trombótica y otro por muerte cardiovascular, no relacionados a la terapia de inducción con el basiliximab. En el grupo de timoglobulina se presentó la pérdida de un injerto de riñón, secundario a hemorragia en riñón trasplantado, no relacionada a terapia de inducción con timoglobulina. **Figura 2.**

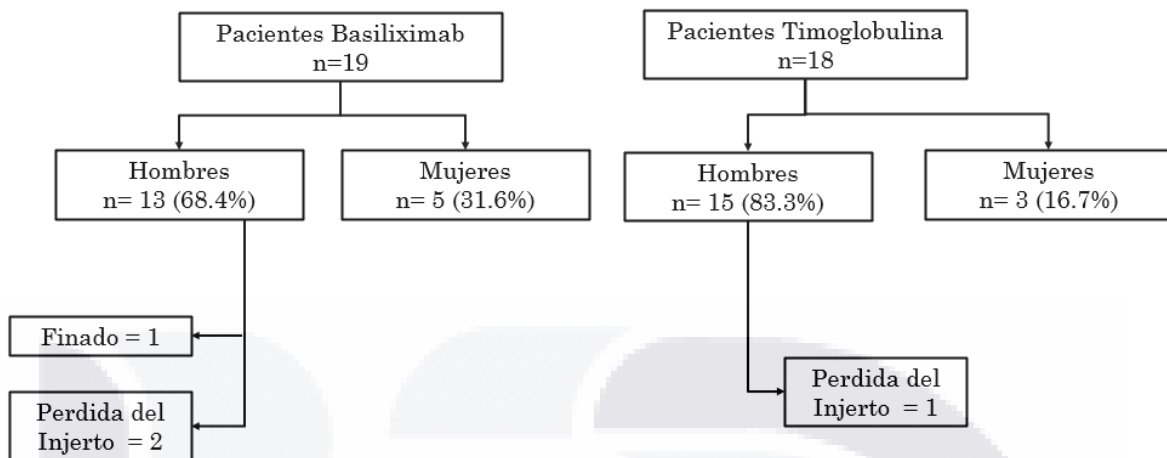


Figura 2. Diagrama de flujo de los pacientes asignados por grupos de intervención

Dentro de las características de los pacientes, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto edad, genero, frecuencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, tiempo de isquemia fría e isquemia caliente, nivel de Tacrolimus, así como creatinina sérica previa a la toma de la biopsia del injerto. **Tabla 3**

Durante el seguimiento de los pacientes, se presentó únicamente un rechazo en el grupo de basiliximab (5.2%), siendo clasificado como rechazo activo mediado por anticuerpos, por otra parte en el grupo de timoglobulina no se presentó episodios de rechazo durante el seguimiento y la realización de las biopsias en los pacientes. No encontrándose diferencia estadísticamente significativa en la comparación en ambos grupos.

Existió una prevalencia mayor para infección de CMV en el grupo de timoglobulina (3/17) 17.6% vs 0 % en el grupo basiliximab (LR 4.6, $p = 0.03$). Sin diferencia significativa en otras infecciones en ambos grupos ($p=0.72$). **Tabla 4**

No se presento diferencia entre ambos grupos en cuanto a la presencia de función lenta del injerto o retardo en la función del injerto.

Se obtuvo como desenlace de pérdida del injerto un 10.5 % en el grupo de basiliximab y un 5.5% en el grupo de timoglobulina, no siendo estadísticamente significativo para ambos grupos.

La supervivencia de los injertos es de 89.5% en el grupo de basiliximab y 94.5% en el grupo de intervención con timoglobulina.

Tabla 3. Características de los grupos.

Variable, n (%)	Total (n=37)	Basiliximab (n=19)	Timoglobulina (n=18)	p
Masculino	28 (75.6)	13 (68.4)	15 (83.3)	0.84
Edad, m (S)	37.4(11.5)	35.6 (11.79)	38.3 (11.16)	0.22
Comorbilidad				
-Hipertensión esencial	36 (97.2)	18 (94.7)	18 (100)	0.51
-Diabetes mellitus	30 (81)	15 (78.9)	15 (83.3)	0.52
Etiología ERC				
-Glomerulonefritis	3 (8.1)	2 (10.5)	1 (5.5)	0.71
-Diabetes mellitus	3 (8.1)	2 (10.5)	1 (5.5)	0.67
-Causa desconocida	31 (83.7)	15 (78.9)	16 (88.8)	0.71
Tiempo de isquemia caliente (min), m (S)	58.1 (17.1)	58.6 (16)	56.9 (18)	0.77
Tiempo de Isquemia fría (min), m (S)	2.5 (1.4)	2.6 (1.2)	2.3 (1.5)	0.32
Tacrolimus (S)	9.0 (± 2.57)	8.96 (± 2.48)	9.3 (± 2.63)	0.22
Creatinina (S)				
-Previa a la biopsia	1.3 (± 0.38)	1.26 (± 0.48)	1.35 (± 0.28)	0.51

Abreviación: ERC, Enfermedad renal crónica.

Tabla 4. Desenlaces en ambos grupos.

Variable	Basiliximab (n=19)	Timoglobulina (n=18)	p
Rechazo activo mediado por anticuerpos, (%)	1 (5.2)	0	0.52
Infección de vías urinarias, (%)	4 (21)	3 (16.6)	0.53
Infección de herida quirúrgica, (%)	1 (5.2)	1 (5.5)	0.61
Enfermedad por CMV, (%)	0	3 (16.6)	0.03
Infección por BKV, (%)	0	1 (5.5)	0.5
Infección por herpes zóster, (%)	1 (5.2)	0	0.51

Abreviación: CMV, Citomegalovirus, BKV, Virus BK.

10. DISCUSIÓN

Con base a nuestros resultados, se observó, que no se presentó diferencia estadísticamente significativa en relación con la disminución de la incidencia de rechazo agudo en los injertos con la administración de dosis baja de timoglobulina en comparación el grupo de basiliximab. A diferencia de lo que encontraron Lee y cols, en donde fue un estudio retrospectivo donde se observó mayor numero de rechazos en el grupo de basiliximab (23.8%) contra ningún hallazgo de 0 rechazo en timoglobulina, durante su seguimiento a 6 meses. Así mismo se usaron dosis más altas de timoglobulina con una dosificación total por peso de 4.5 mg/kg. (34). Esta diferencia con nuestro estudio puede ser explicado porque el seguimiento que se les ha dado a los pacientes es relativamente corto y en la mayoría de los pacientes aún no han completado el seguimiento de 1 año postrasplante. No obstante, hacemos notar que debemos de completar todo el seguimiento en los pacientes para determinar si realmente no hubo un beneficio en la disminución de la incidencia de rechazo agudo con el uso de timoglobulina administrada a dosis baja.

Por otra parte, no se encontró diferencia significativa en ambos grupos, en cuanto a las variables de edad, sexo, frecuencia de hipertensión arterial, frecuencia de diabetes mellitus, tiempo de isquemia fría, tiempo de isquemia caliente y nivel de tacrolimus durante el seguimiento del paciente. Al igual que el estudio de Lee y cols.

A diferencia del estudio de Martínez y Cols. quienes realizaron un ensayo clínico aleatorizado que administraron inmunosupresión de inducción con basiliximab y timoglobulina a dosis de 3 mg/kg, en pacientes de bajo riesgo inmunológico con seguimiento a un año. No encontraron diferencia entre los eventos de rechazo y los eventos de infección en ambos grupos de pacientes, concluyendo que el uso de timoglobulina a dosis baja puede ser utilizada de manera efectiva y segura en los pacientes con un riesgo inmunológico bajo (35). Por otra parte nosotros en nuestro estudio observamos una mayor relación de infecciones graves en el grupo de timoglobulina por la frecuencia de enfermedad por citomegalovirus, siendo una explicación de la presentación de estas infecciones en nuestros pacientes un riesgo aumentado para la infección por citomegalovirus, debido a que nosotros encontramos que 2 de los 3 pacientes que desarrollaron la enfermedad tenían un riesgo natural alto para citomegalovirus; es decir que tenían medición sérica de IgG contra citomegalovirus con resultado negativo el receptor y la medición de IgG contra citomegalovirus en el donante era positiva. predisponiéndose a un mayor riesgo de desarrollar infección en estos pacientes aunado a la pobre respuesta citotóxica que se tiene como efecto secundario a la administración de timoglobulina. Esto como lo describe en su estudio Yang y cols. Donde notaron una mayor incidencia de infecciones por citomegalovirus, con el uso de la timoglobulina como inducción en el trasplante renal, especialmente cuando se utilizaba a dosis altas de 6 mg/kg (29). Así mismo debemos considerar que el riesgo natural alto de los pacientes que desarrollaron enfermedad por citomegalovirus, influyo en la frecuencia de presentación, ya que en el grupo de basiliximab no tuvieron aleatorizados pacientes de riesgo natural alto para citomegalovirus. Así mismo otro factor que puede influir en la presentación

de estas infecciones, es el esquema de profilaxis universal con administración de valganciclovir en nuestros pacientes, donde a todos los pacientes que se trasplantan en el centro reciben una dosis de 900 mg diarios, ajustados a tasa de filtrado glomerular, por un periodo de 100 días. Siendo la profilaxis ideal en los pacientes de riesgo natural alto para infección por citomegalovirus una profilaxis ideal por 6 meses.

Nosotros en nuestro estudio al igual que los estudios antes mencionados se hace notar que la timoglobulina tiene efectividad en la prevención de rechazo renal agudo en el injerto renal, equiparable e incluso superior a basiliximab como tratamiento de inducción en el trasplante renal de bajo riesgo inmunológico.

Por otra parte, las implicaciones económicas que puede tener la dosis baja de timoglobulina puede suponer un beneficio suponiendo un ahorro económico, por la menor cantidad de frascos utilizados durante la inmunosupresión de inducción, siendo así como una estrategia efectiva tanto en el aspecto económico como clínico, al igual como se menciona en el metaanálisis realizado por Almaki y cols (42).

Con los resultados obtenidos en nuestro estudio pueden ser de utilidad para nuestro centro de trasplante, debido a que, si bien la timoglobulina a dosis baja es efectiva como esquema de inducción, se tiene que valorar el riesgo natural para enfermedad por citomegalovirus, que de ser este alto en los pacientes con riesgo inmunológico bajo, se debe de optar como tratamiento de primera línea en inducción el Basiliximab en estos pacientes. Por el alto riesgo de presentar enfermedad por citomegalovirus a pesar de una administración en dosis reducida de timoglobulina.

11. CONCLUSIONES

El tratamiento de inducción en trasplante renal con Timoglobulina en dosis baja comparada con basiliximab, no disminuyó el riesgo de rechazo en pacientes receptores de trasplante renal de riesgo inmunológico bajo. Sin embargo, se observó mayor relación de infecciones graves en el grupo de timoglobulina por la frecuencia de CMV. Por lo que en pacientes de riesgo inmunológico bajo y riesgo alto para CMV, deberían recibir inducción con Basiliximab.



GLOSARIO.

Trasplante renal: procedimiento quirúrgico que consiste en colocar un riñón sano de un donante vivo o fallecido en una persona cuyos riñones ya no funcionan correctamente.

Riesgo inmunológico: hace referencia a la posibilidad de que el sistema inmune del receptor ataque y haga rechazo el nuevo órgano

Tratamiento de inducción: inmunosupresión intensiva administrada poco antes y durante los primeros días del trasplante para prevenir el rechazo agudo del injerto

Enfermedad por citomegalovirus: replicación viral de citomegalovirus asociada a sintomatología clínica

Riesgo natural para citomegalovirus: riesgo de que se presente una infección o enfermedad por citomegalovirus posterior al trasplante renal.

Enfermedad por Virus BK: replicación viral de virus BK asociada a sintomatología clínica

Infección por virus Epstein Barr: replicación viral de virus de Epstein Barr

Rechazo renal agudo: respuesta del sistema inmunitario del receptor contra el riñón trasplantado

Rechazo renal celular: respuesta inmunológica del receptor a un trasplante de riñón, causada por la invasión del injerto por células del sistema inmunitario del receptor.

Rechazo renal humoral: respuesta inmunológica donde los anticuerpos del receptor dañan el órgano donado, mediada por la respuesta de anticuerpos anti-HLA

Disfunción aguda del injerto: deterioro súbito en la función renal del injerto trasplantado manifestándose como un aumento de la creatinina sérica o presencia de proteinuria.

BIBLIOGRAFÍA

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.- Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation [Internet]. 2004. Available from: www.nejm.org
6. Argáiz ER, Morales-Juárez L, Razo C, Ong L, Rafferty Q, Rincón-Pedrero R, et al. La carga de enfermedad renal crónica en México. Análisis de datos basado en el estudio Global Burden of Disease 2021. *Gac Med Mex* [Internet]. 2023;159(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24875/gmm.23000393>
7. 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.
8. 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.
9. 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
10. Wagner SJ, Brennan DC. Induction Therapy in Renal Transplant Recipients How Convincing is the Current Evidence?
11. Hardinger KL, Brennan DC, Klein CL. Selection of induction therapy in kidney transplantation. Vol. 26, *Transplant International*. 2013. p. 662–72.
12. Morales-Buenrostro LE. Evaluación del riesgo inmunológico. *Revista Mexicana de Trasplantes*. 2020;9(S1):13–7.
13. Eisenneditor H. Handbook of Experimental Pharmacology 272 Pharmacology of Immunosuppression.
14. Arias M, Campistol JM, Vincenti F. Evolving trends in induction therapy. *Transplant Rev*. 2009;23(2):94–102.
15. Wiseman AC. Immunosuppressive medications. Vol. 11, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2016. p. 332–43.
16. 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

17. 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.
18. Genzyme Polyclonals S.A.S. Lyon F. Package Insert - Immunosuppression Thymoglobulin [Internet]. 2017. Available from: www.fda.gov/medwatch.
19. 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>
20. 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.
21. 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>.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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).
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.

30. 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 anti-thymocyte globulin without CMV prophylaxis – a cohort single-center study. *Transplant International*. 2021 Feb 1;34(2):339–52.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Martínez-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.
36. 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.
37. Masset C, Kerleau C, Blanche 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>
38. Secretaría de Salud. (2013). NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. *Diario Oficial de la Federación*.
39. De la Salud, P. (1987). Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud. *Diario Oficial de la Federación*.
40. HUMANOS, P. L. D. (2004). Protocolo de Estambul. Manual para la investigación.
41. Mundial, A. M. (1964). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Declaración de Helsinki. Finlandia, junio.
42. Almalki, Bassem A., et al. "Thymoglobulin Dosing for Induction in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review." *Current Transplantation Reports* 12.1 (2025): 13.

ANEXOS

ANEXO A. Calendario de Actividades

ACTIVIDADES	2024					2025						
	Meses											
	Mar- Abr	May- Jun	Jul- Ago	Sep- Oct	Nov- Dic	Ene- Feb	Mar- Abr	May- Jun	Jul- Ago	Sep- Oct	Nov- Dic	
Protocolo de investigación												
Presentación del proyecto												
Inicio del proyecto												
Realización de trasplantes												
Seguimiento de los pacientes												
Toma de biopsias de protocolo												
Recolección de datos												
Análisis de datos												
Reporte de resultados												
Discusión												
Conclusiones y finalización del proyecto												

ANEXO B. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
“Efectividad y seguridad 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 al año de seguimiento”

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Nombre: _____ Edad: _____ Fecha actual: _____

Fecha de nacimiento: _____ Registro CHMH: _____ Teléfono: _____

Causa de la ERC: DM/ LES/ Poliquistosis / GN / Desconocida Otra: _____

Comorbilidades: _____

Medicamentos: _____

Alteraciones anatómicas de la vía urinaria: Si ☐ No ☐ Tipo de alteración: _____

Antecedente Litiasis: Si ☐ No ☐ Antibióticos tomados en los últimos 3 meses: _____

Trasplante Renal Previo: Si ☐ No ☐ TSR Previa: Si ☐ No ☐ Tipo de TSR: HD / DP Tiempo diálisis: _____

Tipo de Donador: DVR / DVNR / DC Edad Donador: _____ Sexo Donador: _____ Anti-HLA DSA: Si ☐ No ☐

Fecha del trasplante: _____ Inducción: Timoglobulina / BasiliximabRiesgo alto CMV: Si ☐ No ☐

Profilaxis antibiótica quirúrgica: Si ☐ No ☐ Nombre y dosis: _____

Tiempo de isquemia fría (min): _____ Complicaciones quirúrgicas/urológicas: _____

Otras Complicaciones: _____

Otro antibiótico durante la hospitalización: Si ☐ No ☐ Nombre y dosis: _____

Motivo del uso de antibiótico: _____ Profilaxis TMP/SMZ Pneumocystis: Si ☐ No ☐

Función Retardada del Injerto: Si ☐ No ☐ Días de hospitalización: _____ Días al retiro de sonda: _____

Medicamentos al Egreso: _____

Laboratorios día del alta: Hb: _____ Leucocitos: _____ Neutrófilos: _____ Linfocitos: _____ Plaquetas: _____

EGO: Densidad: _____ Leucocitos/cpo: _____ Bacterias: _____ Nitritos: _____ Creatinina: _____

Hospitalización 1 Fecha: _____ Motivo: _____

Tratamiento antibiótico: _____ Otros tratamientos: _____

Hospitalización 2 Fecha: _____ Motivo: _____

Tratamiento antibiótico: _____ Otros tratamientos: _____

Otras complicaciones (Fecha y Descripción): _____

Fecha de Retiro del Doble J: _____ Tiempo al retiro del Doble J: _____

Creat1_____ Fecha1_____ Creat2_____ Fecha2_____ Creat3_____ Fecha3_____

Creat4_____ Fecha4_____ Creat5_____ Fecha5_____ Creat6_____ Fecha6_____

ANEXO C. HOJA DE REGISTRO DE BIOPSIAS RENALES
“Efectividad y seguridad 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 al año de seguimiento”

HOJA DE RECOLECCIÓN DE BIOPSIA RENAL 1

No. de biopsia: _____ Fecha: _____
Nombre: _____ Exp.: _____ F. Nac.: _____
Tipo de biopsia: Injerto / Nativos. Motivo de la biopsia: _____
Trasplante: Fecha: _____ TRDV ☐ /TRDC ☐ No. Traspl.: 1º ☐ 2º ☐ HLA.: _____. P.C. _____. Single A.: ____
Protocolo ☐ Indicación ☐ Biopsia previa: _____
Creatinina basal: _____. Creatinina actual: _____. Proteinuria: Si ☐ No ☐ Grado: _____
Hematuria glomerular: Si ☐ No ☐ Hipertensión arterial: Si ☐ No ☐ Otro: _____
Nombre y firma del médico: _____

HOJA DE RECOLECCIÓN DE BIOPSIA RENAL 2

No. de biopsia: _____ Fecha: _____
Nombre: _____ Exp.: _____ F. Nac.: _____
Tipo de biopsia: Injerto / Nativos. Motivo de la biopsia: _____
Trasplante: Fecha: _____ TRDV ☐ /TRDC ☐ No. Traspl.: 1º ☐ 2º ☐ HLA.: _____. P.C. _____. Single A.: ____
Protocolo ☐ Indicación ☐ Biopsia previa: _____
Creatinina basal: _____. Creatinina actual: _____. Proteinuria: Si ☐ No ☐ Grado: _____
Hematuria glomerular: Si ☐ No ☐ Hipertensión arterial: Si ☐ No ☐ Otro: _____
Nombre y firma del médico: _____

HOJA DE RECOLECCIÓN DE BIOPSIA RENAL 3

No. de biopsia: _____ Fecha: _____
Nombre: _____ Exp.: _____ F. Nac.: _____
Tipo de biopsia: Injerto / Nativos. Motivo de la biopsia: _____
Trasplante: Fecha: _____ TRDV ☐ /TRDC ☐ No. Traspl.: 1º ☐ 2º ☐ HLA.: _____. P.C. _____. Single A.: ____
Protocolo ☐ Indicación ☐ Biopsia previa: _____
Creatinina basal: _____. Creatinina actual: _____. Proteinuria: Si ☐ No ☐ Grado: _____
Hematuria glomerular: Si ☐ No ☐ Hipertensión arterial: Si ☐ No ☐ Otro: _____
Nombre y firma del médico: _____

ANEXO D. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
[versión 1, 06/07/2024]

Título de la Investigación: EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD 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 AL AÑO DE SEGUIMIENTO.

Número Registro CHMH: _____

Nombre del Investigador Principal: Alfredo Chew Wong

Nombre de la persona que participará en la Investigación:

A través de este documento que forma parte del proceso para la obtención del consentimiento informado, me gustaría invitarlo a participar en la investigación titulada: EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD 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 AL AÑO DE SEGUIMIENTO. Antes de decidir, necesita entender por qué se está realizando esta investigación y en qué consistirá su participación. Por favor tómese el tiempo que usted necesite, para leer la siguiente información cuidadosamente y pregunte cualquier cosa que no comprenda. Si usted lo desea puede consultar con personas de su confianza (Familiar y/o Médico tratante) sobre la presente investigación.

1. ¿Dónde se llevará a cabo esta investigación?

Esta investigación se llevará a cabo en las instalaciones del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, específicamente en El servicio de trasplante renal ubicado en el segundo piso del hospital.

2. ¿Cuál es el objetivo de esta investigación?

Esta investigación tiene como objetivo

Evaluar la efectividad y seguridad de timoglobulina a dosis baja en comparación con basiliximab como inmunosupresores de inducción en trasplante renal al año de seguimiento en pacientes con riesgo inmunológico bajo.

3. ¿Por qué es importante esta investigación?

Tras ser el rechazo del injerto renal una de las principales causas de su pérdida, es necesario contar con esquema de inmunosupresión de inducción que puedan disminuir la incidencia de rechazo, es

por esto que el presente estudio tiene la finalidad de evaluar si con dosis baja de timoglobulina se logra una reducción en la incidencia de rechazos de injerto renal y por otro lado la seguridad de medicamento, principalmente enfocado a infecciones que se puedan desarrollar en el primer año de haber recibido el trasplante.

4. ¿Por qué he sido invitado a participar en esta investigación?

Ha sido invitado a formar parte de esta investigación, porque cumple con las características enlistadas a continuación:

1) Receptor renal de edad igual o mayor a 18 años con riesgo inmunológico bajo Y 2) Donador vivo

5. ¿Estoy obligado a participar?

Su participación es **voluntaria, anónima y confidencial**; no tiene que participar forzosamente. No habrá impacto negativo alguno si decide no participar en la investigación, y **no demeritará de ninguna manera la calidad de la atención** que reciba en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en término de sus derechos como paciente.

6. ¿En qué consistirá mi participación y cuánto durará?

Su participación consistirá en lo siguiente:

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.

Si está de acuerdo en participar, le pediremos que escriba su nombre y firme el formato de Consentimiento Informado y firme al final del mismo.

7. ¿Cuáles son los posibles beneficios de formar parte de esta investigación?

Poder tener un esquema de inducción eficaz que disminuya los riesgos de rechazo en el injerto renal y así mismo que sea seguro, con relación al riesgo neoplásico y de infecciones que se puedan presentar por el uso de estos fármacos.

8. ¿Existe alguna alternativa que pueda proporcionarme mayor beneficio de lo que me propone esta Investigación?

No, por qué en el trasplante renal es imperativo el uso de una terapia de inmunosupresión de inducción que al momento solo hay disponible en nuestro medio la timoglobulina y el basiliximab.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Teniendo en cuenta este dato, se pretende conocer cual tiene mejor perfil en prevención de rechazos y en seguridad.

9. ¿Cuáles son los posibles riesgos de formar parte de esta investigación?

Existe la posibilidad de mayor riesgo de infecciones con la inducción realizada con timoglobulina. Puede haber complicaciones en la realización de las biopsias de protocolo de los injertos renales.

10. ¿Tendré alguna molestia durante y/o después de mi participación?

Puede presentarse efectos adversos con la administración de ambos medicamentos, como lo es hipertensión, hipotensión, fiebre, trastornos en los electrolitos, infecciones. Durante la realización de las biopsias de injerto puede presentar dolor en sitio de punción, así misma orina con tinte rojizo y hematomas en sitio de punción.

11. ¿Recibiré alguna compensación por mi participación?

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.

12. ¿Tendrá algún costo para mi participar en esta Investigación?

Se le informa que los gastos relacionados con esta investigación que se originen a partir del momento en que, voluntariamente, acepta participar en la misma, no serán pagados por Usted. En el caso de que existan gastos adicionales originados por el desarrollo de esta investigación, serán cubiertos por el presupuesto de la misma.

Es importante comentarle que los gastos y/o cuotas que se generen como paciente del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, que no tengan ninguna relación con la presente Investigación, deberán ser pagados por Usted.

13. Una vez que acepte participar ¿Es posible retirarme de la Investigación?

Se le informa que usted tiene el derecho, en cualquier momento y sin necesidad de dar explicación de dejar de participar en la presente investigación, sin que esto disminuya la atención y calidad o se creen prejuicios para continuar con sus tratamientos y la atención que como paciente le otorga el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Únicamente avisando a alguno de los investigadores su decisión.

14. ¿En qué casos se me puede suspender de la Investigación?

1) Pérdida del seguimiento dentro de los primeros 3 meses postra plante.

2) No apego a tratamiento inmunosupresor de mantenimiento.

15. ¿Qué sucede cuando la Investigación termina?

Los resultados, de manera anónima, podrán ser publicados en revistas de investigación científica o podrán ser presentados en congresos.

Es posible que sus datos no personales, muestras e información médica pueden ser usadas para otros proyectos de investigación relacionados, previa revisión y aprobación por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación.

16. ¿A quién puedo dirigirme si tengo alguna complicación, preocupación o problema relacionado con la Investigación?

Cualquier duda, preocupación o queja acerca de algún aspecto de la investigación o de la forma en que he sido tratado durante el transcurso de la misma, por favor contacte a los investigadores principales:

El Dr. Alfredo Chew Wong, teléfono: 449 994 6720 ext. 8034.

El Dr. Juan Luis Villaobos Delgado, teléfono: 449 994 6720 ext. 8034.

Aclaraciones:

- a) Esta investigación ha sido revisada y aprobada por el Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, que son independientes al grupo de investigadores, para proteger sus intereses.
- b) Su decisión de participar en la presente Investigación es **completamente voluntaria**.
- c) En el transcurso de la Investigación, usted podrá solicitar información actualizada sobre la misma, al investigador responsable.
- d) La información obtenida en esta investigación, utilizada para la identificación de cada participante será mantenida con estricta confidencialidad, conforme la normatividad vigente.
- e) Se le garantiza que usted recibirá respuesta a cualquier pregunta, duda o aclaración acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios u otros asuntos relacionados con la presente investigación.
- f) Se hace de su conocimiento que existe la disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho por parte del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, solamente en el caso de sufrir daños directamente causados por la Investigación.
- g) En caso de que sea usted padre/tutor, o representante legal de un menor de edad o de una persona incapaz de tomar la decisión o firmar este documento, sírvase firmar la presente Carta de Consentimiento Informado dando su autorización.
- h) En el caso de que el participante en la investigación se trate de un menor a partir de los 6 años, por favor de lectura al Asentimiento Informado anexo a este documento, para que el menor lo comprenda y autorice.

- i) Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado.
- j) Se le comunica que esta Carta de Consentimiento Informado se elabora y firma en dos ejemplares originales, se le entregará un original y el otro lo conservará el investigador principal.

FIRMA DE CONSENTIMIENTO
[versión 1, fecha dd/mm/20XX]

Yo, _____, manifiesto que fui informado (a) del propósito, procedimientos y tiempo de participación y en pleno uso de mis facultades, es mi voluntad participar en esta investigación titulada. Efectividad y seguridad 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 al año de seguimiento.

No omito manifestar que he sido informado(a) clara, precisa y ampliamente, respecto de los procedimientos que implica esta investigación, así como de los riesgos a los que estaré expuesto ya que dicho procedimiento es considerado de **riesgo mayor que el mínimo**

He leído y comprendido la información anterior, y todas mis preguntas han sido respondidas de manera clara y a mi entera satisfacción, por parte de _____.

NOMBRE Y FIRMA DEL PARTICIPANTE
PADRE/TUTOR O
REPRESENTANTE LEGAL
(según aplique, se requiere
identificación)

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

TESTIGOS

NOMBRE Y FIRMA
PARENTESCO
DOMICILIO

NOMBRE Y FIRMA
PARENTESCO
DOMICILIO

Nota: Los datos personales contenidos en la presente Carta de Consentimiento Informado, serán protegidos conforme a lo dispuesto en las Leyes Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, General de Transparencia y Acceso a la Información Pública y General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y demás normatividad aplicable en la materia.