



**UNIVERSIDAD NACIONAL
PEDRO RUÍZ GALLO**



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POST GRADO**

**USO DE BASILIXIMAB Y TIMOGLOBULINA COMO
TERAPIA DE INDUCCION DE INMUNOSUPRESION EN
PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES DEL HNAAA,
DURANTE EL PERIODO 2014 AL 2019**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el título de segunda especialidad profesional en

NEFROLOGÍA

AUTOR:

Med. Cirujano JULIANA YAMINE SEMINARIO ENRÍQUEZ.

ASESORES:

Dr. Julio César Ballena Custodio

Dr. Julio Enrique Patazca Ulfe.

Lambayeque, Junio 2020



**UNIVERSIDAD NACIONAL
PEDRO RUÍZ GALLO**



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POST GRADO**

**USO DE BASILIXIMAB Y TIMOGLOBULINA COMO
TERAPIA DE INDUCCION DE INMUNOSUPRESION EN
PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES DEL HNAAA,
DURANTE EL PERIODO 2014 AL 2019**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el título de segunda especialidad profesional en

NEFROLOGÍA

Med. Cirujano Juliana Yamine Seminario Enriquez

AUTOR

Dr. Julio César Ballena Custodio

ASESOR

Dr. Julio Enrique Patayza Ulfé.

ASESOR

DEDICATORIA

A mis padres, Arturo y Bachy, principal cimiento para la construcción de mi vida profesional y humana, sentaron en mí las bases de responsabilidad y deseos de superación, en ellos tengo el espejo en el cual me quiero ver reflejada; y que ahora desde el cielo siguen guiando mis pasos con sus virtudes infinitas y sus grandes corazones.

A Sahida y Diana, con quiénes siempre es posible hacer una tregua perfecta para batallar ante cualquier adversidad; quiero expresarles mi más grande admiración.

A mi sobrino Sebastián, tu afecto y cariño son los detonantes de mi felicidad.

A mis pacientes trasplantados, motivación de ésta investigación, quiénes se convirtieron en protagonistas de mi carrera.

Juliana Yamine Seminario Enríquez.

AGRADECIMIENTO

*A ti Dios por guiarme y darme fuerza para seguir adelante,
enseñándome a encarar las adversidades sin perder la dignidad ni
desfallecer en el intento.*

*A mis asesores por el apoyo brindado y contribución a mi formación
académica.*

ÍNDICE

GENERALIDADES

ASPECTO INVESTIGATIVO	1
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1. Situación Problemática	3
1.2. Formulación del Problema	3
1.3. Hipótesis	4
1.4. Objetivos	4
1.4.1. Objetivo Principal	4
1.4.2. Objetivos Secundarios	4
1.5. Justificación e Importancia	4
1.6. Limitaciones y viabilidad	4
	5
2. MARCO TEÓRICO	
2.1. Antecedentes del estudio	5
2.2. Marco teórico: Bases teóricas	5
2.3. Definición de variables Y operacionalización de variables	10
	16
3. MARCO METODOLÓGICO	17
3.1. Diseño de investigación, tipo de estudio	17
3.2. Población, muestra, criterios de inclusión y exclusión	17
3.3. Procedimientos para recolección de datos	17
3.5. Análisis estadístico	18
ASPECTO ADMINISTRATIVO	18
1. Cronograma de Actividades	18
2. Presupuesto	19
3. Financiamiento	19
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

GENERALIDADES

1. TITULO DE INVESTIGACION:

USO DE BASILIXIMAB Y TIMOGLOBULINA COMO TERAPIA DE INDUCCION DE INMUNOSUPRESION EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES DEL HNAAA, DURANTE EL PERIODO 2014 AL 2019.

2. PERSONAL RESPONSABLE:

AUTOR:

JULIANA YAMINE SEMINARIO ENRIQUEZ

ASESOR METODOLOGICO:

DR. JULIO PATAZCA ULFE

ASESOR ESPECIALIDAD:

DR JULIO CESAR BALLENA CUSTODIO

3. AREA DE INVESTIGACION:

TRASPLANTE RENAL

4. TEMA DE INVESTIGACION:

INMUNOSUPRESION DE INDUCCION EN TRASPLANTE RENAL

5. TIPO DE INVESTIGACION:

DESCRIPTIVO, OBSERVACIONAL, TRANSVERSAL, RETROSPECTIVO

6. LUGAR DE EJECUCION:

SERVICIO DE NEFROLOGIA DE HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO.

7. FECHA DE INICIO:

SEPTIEMBRE DE 2019

8. RESUMEN

El trasplante renal es el tratamiento alternativo para la insuficiencia renal; mejorando la calidad de vida, disminuyendo la mortalidad, y menor costo frente a la diálisis. Para llevarse a cabo, requiere de terapia de inmunosupresión, la misma que dependerá de las condiciones de cada paciente. El uso de la inmunoglobulina antitimocítica como terapia inmunosupresora de inducción, reduce el riesgo de rechazo agudo, sin embargo, trae como consecuencia, mayores complicaciones de tipo infecciosas y neoplásicas; en comparación a la población que usa anticuerpo monoclonal (basiliximab).

Este estudio busca describir los resultados del uso de la terapia de inducción con timoglobulina o basiliximab en pacientes trasplantados en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, en el periodo 2014 a 2019. La investigación a realizarse es de tipo descriptivo transversal, cuya población estará conformada por todas las historias clínicas de los pacientes trasplantados renales durante el periodo 2014 a 2019, considerando criterios de inclusión y exclusión. Para validar la comparabilidad entre grupos: 1. Terapia de inmunosupresión de inducción con timoglobulina y 2. Terapia de inmunosupresión de inducción con basiliximab; se hará una descripción preliminar de los mismos, según medidas de tendencia central y dispersión, y las variables categóricas se expresarán como porcentaje. Las relaciones entre variables se analizarán mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r) o el coeficiente de spearman (p). El nivel de significación estadística se situará en $p < 0.05$. Se empleará el programa estadístico SPSS versión 25.

9. ABSTRACT

Kidney transplant is the alternative treatment for kidney failure; improving the quality of life, reducing mortality, and lower cost compared to dialysis. To be carried out, it requires immunosuppression therapy, which will depend on the conditions of each patient. The use of antithymocyte immunoglobulin as immunosuppressive induction therapy, reduces the risk of acute rejection, however, it results in greater infectious and neoplastic complications; compared to the population using monoclonal antibody (basiliximab).

This study seeks to describe the results of the use of induction therapy with thymoglobulin or basiliximab in transplant patients at the Almanzor Aguinaga Asenjo National Hospital, in the period 2014 to 2019. The research to be carried out is of a descriptive cross-sectional type, whose population will be made up of all the medical records of kidney transplant patients during the period 2014 to 2019, considering inclusion and exclusion criteria. To validate comparability between groups: 1. Thymoglobulin induction immunosuppression therapy and 2. Basiliximab induction immunosuppression therapy; a preliminary description will be made of them, according to measures of central tendency and dispersion, and the categorical variables will be expressed as a percentage. The relationships between variables will be analyzed using the Pearson correlation coefficient (r) or the spearman coefficient (p). The level of statistical significance will be at $p < 0.05$. The statistical program SPSS version 25 will be used.

ASPECTO INVESTIGATIVO

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

1.1. SITUACION PROBLEMÁTICA

La enfermedad renal crónica (ERC) actualmente sigue siendo un problema de salud a nivel mundial (1). En el país, la demanda de diálisis es cada vez mayor para la oferta de máquinas de hemodiálisis, teniendo en su mayoría que tercerizar este servicio a clínicas particulares de hemodiálisis.

El trasplante de riñón es la terapéutica actual de elección para la insuficiencia renal; mejorando la calidad de vida, a la vez que disminuye el riesgo de la mortalidad, por ende, menor costo frente a la diálisis. (1,2)

El trasplante de órganos es una disciplina nueva en el mundo; y la mayoría de su desarrollo ha acontecido en los últimos 30 años. (1,2) Actualmente ha dejado de ser una un proceso experimental para convertirse en parte fundamental del tratamiento del paciente a trasplantar. (1,3)

El reconocimiento de lo extraño es una peculiaridad de los seres vivos garantizando su supervivencia. Burlar este mecanismo de defensa es uno de los objetivos más dificultosos para certificar el éxito del trasplante, pero conlleva una serie de complicaciones, generalmente de tipo infecciosa.

En el actuar clínico, el trasplante de riñón ya sea de donante vivo o donante cadavérico, requiere de una terapia de inmunosupresión encaminada a disminuir el riesgo de rechazo del injerto, de esta manera se logra dilatar la supervivencia del injerto. Durante todo este tiempo se ha agregado el uso de ciertas drogas (anticuerpos monoclonales y policlonales), que se consideran seguras para reducir la aparición de episodios de rechazo. (4)

Los regímenes de terapia inmunosupresora utilizados en el trasplante son usados en la inducción, en el mantenimiento o como rescate. La inmunosupresión de inducción es una manera de prevención ante el rechazo. La inducción actúa principalmente reduciendo la proporción de precursores de células T y disminuye la eficacia de presentación de antígenos. La timoglobulina y basiliximab son los medicamentos más prescritos en esta etapa. (2,4)

A consecuencia de la inmunosupresión, aparecen los microorganismos oportunistas como reactivación endógena de infecciones latentes o tienen un origen exógeno. Su prevención, a través del apropiado conocimiento de factores de riesgo, su inmediato diagnóstico y su correcto manejo son primordiales para garantizar la supervivencia del paciente. (2,5)

1.2. FORMULACION DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las complicaciones frecuentes en pacientes trasplantados renales que recibieron tratamiento inmunosupresor de inducción con timoglobulina vs basiliximab del HNAAA, durante el periodo 2014 al 2019?

1.3. HIPÓTESIS

El uso de la inmunoglobulina antitimocítica como terapia inmunosupresora de inducción en el trasplante renal, reduce el riesgo de rechazo agudo, sin embargo, trae como consecuencia, mayores complicaciones de tipo infecciosas y neoplásicas; en comparación a la población que usa anticuerpo monoclonal (basiliximab).

1.4. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECIFICOS

OBJETIVO GENERAL

Describir los resultados del uso de la terapia de inducción con timoglobulina o basiliximab en pacientes trasplantados en el HNAAA, en el periodo 2014 a 2019

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Determinar el tipo de inducción más utilizado en los pacientes trasplantados del HNAAA
2. Establecer la prevalencia de complicaciones más frecuentes en pacientes trasplantados renales que recibieron tratamiento inmunosupresor de inducción con basiliximab vs timoglobulina del HNAAA

1.5. JUSTIFICACION E IMPORTANCIA

La terapia de inducción tiene un papel esencial en la aparición de las complicaciones de tipo infecciosas, esto se demuestra al coincidir las infecciones más graves, con los períodos de inmunosupresión máxima. (5)

La decisión de una u otra droga está sujeta al criterio del especialista, según el nivel de riesgo considerado. Esta investigación está dirigida a describir los resultados generados ante el uso de inducción con basiliximab y timoglobulina en términos de eficacia y seguridad. (3)

Así, mientras estamos a la espera de nuevos avances procedentes de estudios de investigación y protocolos clínicos con nuevas drogas para inmunosupresión y compuestos biológicos dirigidos a conseguir tolerancia, o lo más cercano a ello, deberemos tener la capacidad de mejorar la funcionalidad de la gran parte de los injertos y por ende de sus receptores "individualizando" (de acuerdo con los riesgos de cada paciente) el uso de los agentes de inmunosupresión vigentes para inducción y mantenimiento.

1.6. LIMITACIONES Y VIABILIDAD

Se ha considerado al Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo como el segundo del país con mayor número de trasplantes renales. El equipo de procura y trasplante de Essalud Lambayeque fue reconocido como uno de los mejores equipos de profesionales procuradores y trasplantadores de órganos y tejidos.

El Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo de nivel III de atención, cuenta con unidad funcional de trasplante renal; se realizan en promedio 20 a 25 trasplantes al año de donante vivo y donante cadavérico con diferentes riesgos nefrológicos e inmunológicos; de tal manera, se tiene acceso a la información sobre pacientes trasplantados

2. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

Leyva de la Torre C y cols. (2017) En su estudio que tuvo como finalidad describir los resultados del uso de la terapia de inducción de los pacientes trasplantados renales en 51 receptores de donante vivo o cadavérico entre los años 2014 a 2015 de un Instituto de Nefrología de Cuba. Se trató de un estudio descriptivo tipo. Obtuvieron como resultados, predominio de los pacientes entre 40 a 59 años (52,9 %) y el sexo masculino (70,6 %). El tipo de terapia de inmunosupresión de inducción más usado fue el esquema con timoglobulina. Al año la tasa de ingreso hospitalario por infección fue de 30 %, rechazo del injerto renal de 20,6%, supervivencia del injerto fue de 84,3 % y la supervivencia de pacientes de 96,1 %. En mencionado estudio concluyeron que los resultados terapéuticos fueron beneficiosos, además se detectó bajas tasas de ingresos por infecciones y de rechazo agudo, con adecuada supervivencia del injerto y de los pacientes sometidos a trasplante, con resultados comparables con ambos tipos de terapia de inducción. (2)

Ochoa Parra K y cols (2019) En una publicación en la Revista Mexicana de Trasplantes, proponen: Evaluar el éxito del uso de la timoglobulina como terapia de inducción y las complicaciones observadas en el primer año posterior al trasplante renal en un centro hospitalario en México; para este objetivo se realizó un estudio transversal retrospectivo en 160 pacientes trasplantados de 2011 a 2016, se utilizó timoglobulina como terapia de inducción. Se consiguió como resultado: La función del injerto trasplantado fue exitosa en el 92% de los trasplantados en relación a los niveles de creatinina sérica ($p = 0.0001$). El rechazo renal durante el primer año se demostró en el 18%, siendo el tipo agudo el más común en un 14%. Las complicaciones más comunes fueron las de tipo infecciosas. (6)

Cheon Seong y cols (2015) en una publicación en The Journal of the Korean Society for Transplantation, su objetivo: valorar los resultados clínicos entre la globulina antitimocítica (ATG) y la inducción de basiliximab en el trasplante renal de donante cadavérico, 37 pacientes trasplantados renales durante un periodo de 9 años. La supervivencia del paciente a un año en el grupo de timoglobulina fue

del 89,4% en comparación con el 93,8% en el grupo de basiliximab ($P = 0,989$). La supervivencia del injerto durante un año en el grupo de timoglobulina y basiliximab fue del 89,1% y del 93,8%, de manera respectiva. La incidencia de episodios de rechazo agudo fue mayor en el grupo de basiliximab. Las complicaciones generales no fueron significativamente desiguales los grupos. Este estudio concluye que no hubo diferencias en la supervivencia del paciente y la supervivencia del injerto entre la inducción de timoglobulina y basiliximab. (7)

Burelli C y cols (2019) En su estudio que se llevó a cabo en 86 pacientes trasplantados, en 38 de ellos se utilizó basiliximab y en 48 timoglobulina. Concluyeron que, hubo una tendencia hacia una tasa de rechazo agudo probada por biopsia más alta en la cohorte que usó IL-2 (Basiliximab). Aunque no son estadísticamente significativas. (8)

Kalpesh gohel y cols (2016) en su estudio de tipo prospectivo de cohorte, se analizó y se contrastó la seguridad y eficacia de la globulina antitimocítica (ATG) y basiliximab en la terapia de inducción para receptores de trasplante de riñón. Se comparó la supervivencia del injerto, la supervivencia libre de rechazo agudo, la función renal, la función retardada del injerto renal y la tolerabilidad en pacientes que se sometieron a un trasplante de donante vivo entre enero de 2014 y agosto de 2014 en el Hospital Urológico de India. Se contó con un total de 85 receptores de trasplante de riñón de donantes vivos, seguidos durante 12 meses. La incidencia de rechazo agudo fue predominante en el grupo de basiliximab, a comparación con el grupo ATG. La incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos también fue mayor. La incidencia de eventos adversos fue superior en el grupo ATG en contraste con el grupo basiliximab. Este estudio concluye que la incidencia de rechazo agudo y rechazo agudo mediado por anticuerpos fue de manera significativa mayor en el grupo de basiliximab que en la cohorte ATG. Sin embargo, ATG se asoció con número elevado de eventos adversos frente a basiliximab. (9)

Hill P, Cross NB y cols (2017), en su estudio consignaron como objetivo principal, evaluar los efectos absolutos y relativos del uso de anticuerpos como terapia de inducción inmunosupresora en pacientes sometidos a trasplante renal. Se realizó a través de ensayos controlados aleatorios; se incluyó 99 estudios (269 registros; 8956 participantes; 33 con agentes contemporáneos). La globulina antitimocítica (ATG) previno el rechazo agudo del injerto renal. Los beneficios de la timoglobulina en el rechazo del injerto fueron afines cuando se usaron con o sin tratamiento con inhibidor de la calcineurina (CNI). La globulina antitimocítica (con terapia CNI) tuvo efectos inciertos sobre la muerte y pérdida del injerto. Cuando se combinaron estudios CNI y anteriores que no son CNI, se observó un beneficio con ATG en 1 a 2 años para la pérdida de injerto por todas las causas. La ATG aumentó la infección por citomegalovirus, leucopenia y trombocitopenia, pero tuvo efectos inciertos en el retraso función del injerto, malignidad, trastorno linfoproliferativo postrasplante y diabetes de nueva aparición luego del trasplante. Los autores concluyen que la globulina antitimocítica disminuye el rechazo agudo, pero tiene efectos dudosos sobre la muerte, supervivencia del injerto, el tumor

maligno, e incrementa la infección por citomegalovirus, trombocitopenia y leucopenia. (10)

Kadiyala V y cols (2018) en su publicación: Depleción de linfocitos y riesgo de rechazo agudo en receptores de trasplante de riñón con riesgo incrementado de la demora en la función del injerto. En dicho estudio se analizó la base de datos de la Red Unida para el Intercambio de Órganos / Red de Adquisición y Trasplante de Órganos para evaluar el impacto de la terapia de inducción inmunosupresora sobre el riesgo de rechazo agudo en receptores de trasplante renal donante fallecido en función del riesgo de función demorada del injerto antes del trasplante utilizando un modelo validado. Se dividió en 4 grupos a los pacientes receptores en función de la inmunosupresión de inducción. En contraste con la inducción sin anticuerpos, Timoglobulina y alemtuzumab tenían probabilidades más bajas en todos los grupos de riesgo para el riesgo de función demorada del injerto, mientras que basiliximab se asoció con mayores probabilidades de un aumento del riesgo de función demorada del injerto. (11)

Martínez G y cols (2014), reportan en un estudio en Veracruz, México. Se trató de un estudio retrospectivo de dos centros trasplantadores en Veracruz, se tomó en cuenta pacientes de trasplante renal donante cadavérico desde el año 2009, se estudió 64 pacientes de trasplante renal de donante cadavérico (basiliximab, n = 40 y timoglobulina, n = 24). La tasa de función demorada del injerto, rechazo agudo y las hospitalizaciones no tuvieron diferencias significativas en los pacientes que recibieron inducción con basiliximab o timoglobulina, al igual que la sobrevida del injerto y del paciente. (12)

Mohamad M y cols (2014), en un estudio descriptivo, mediante revisión bibliográfica, en mayoría ensayos aleatorizados; concluye que el uso de timoglobulina como parte de la terapia inmunosupresora de inducción en el trasplante de órgano sólido, es una estrategia efectiva para reducir el rechazo celular agudo y posiblemente el rechazo humoral. Es una primera opción apropiada en pacientes con riesgo inmunológico moderado o alto. (13)

Ponticelli C (2014), en una revisión Basiliximab: evaluación de eficacia y seguridad en trasplante renal, da a conocer que diversos ensayos controlados aleatorios muestran que el basiliximab puede reducir de manera significativa la incidencia de rechazo agudo sin incrementar el riesgo de eventos adversos. En comparación con las globulinas anti-timocitos de conejo (Timoglobulina), el basiliximab muestra una eficacia similar, sin embargo, en receptores con mayor riesgo de rechazo, la timoglobulina expresó ser más efectiva. (14)

Malvezzi P y cols (2015), en su estudio; concluye que existe poca evidencia sobre la capacidad de la inducción con timoglobulina para reducir el desarrollo de anticuerpos donante específicos y por ende la disminución de la tasa de rechazo agudo o crónico mediado por anticuerpos, aunque los pocos estudios que existen mostraron que la timoglobulina es superior a los antagonistas del receptor de IL2 en la prevención de formación de anticuerpos donante específicos y el rechazo

mediado por anticuerpos en una población moderadamente sensibilizada. Sobre la tasa de cáncer de novo en pacientes trasplantados que utilizaron timoglobulina como terapia de inducción, no evidencia mayor significancia, sin embargo, sugiere tener mesura cuando se administra una dosis alta o acumulativa de este inmunosupresor. Y en cuanto a la infección por citomegalovirus, se asocia un mayor riesgo el uso de inmunoglobulina antitimocítica de conejo como terapia de inducción en los receptores. (15)

Martínez G, Soto E y cols (2016), en un estudio retrospectivo en 2 centros trasplantadores en Veracruz, México, en el cual se hizo comparación en la terapia de inducción en trasplante renal de donante cadavérico entre 2003 y 2014. Se estudiaron setenta donantes de riñón fallecidos, en total, se realizaron 125 trasplantes renales, predominantemente mujeres (53,6%) y edad media $33,8 \pm 11,8$ años. De los cuales, 66.4% usaron basiliximab y 33.6% Timoglobulina. Los pacientes con timoglobulina eran significativamente mayores; la función demorada del injerto estuvo presente en el 19,3% de los pacientes con basiliximab frente al 16,7% que usaron timoglobulina, se produjo rechazo agudo en el 16,9% de los pacientes con basiliximab frente al 19% en los pacientes con timoglobulina. Un total de 33.7% de pacientes con basiliximab fueron hospitalizados durante el primer año versus 47.6% de pacientes inducidos por timoglobulina. (16)

Bayraktar A y cols (2019), en una publicación que tuvo como objetivo evaluar el riesgo de nefropatía por BK virus y enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante renal que recibieron como terapia de inducción timoglobulina o basiliximab. Se analizó de manera retrospectiva 257 pacientes adultos que fueron sometidos a trasplante renal entre los años 2007 y 2017. Dichos pacientes se congregaron en 3 grupos según las terapias de inducción. Se realizó seguimiento a 257 pacientes durante una mediana de 55,5 meses. La incidencia de la enfermedad por citomegalovirus fue significativamente mayor en el único grupo que usó timoglobulina en comparación con el grupo sin tratamiento de inducción. No hubo diferencias significativas en la incidencia de nefropatía por BK virus entre los grupos. La dosis de timoglobulina fue un factor de riesgo independiente de muerte. Concluyendo que una dosis más alta de timoglobulina en pacientes de alto riesgo se asocia a un mayor riesgo de enfermedad por citomegalovirus y muerte del paciente. (17)

Guirado LL (2018), en un estudio descriptivo llega a la conclusión que existe un equilibrio entre los beneficios potenciales y el riesgo de efectos secundarios (Tasas de infección o malignidad) del uso de la timoglobulina, afirma que emplear una dosis por debajo de 7.5 mg / kg no han indicado ningún aumento en la incidencia de infecciones que con la inducción de basiliximab, y con dosis menores a 6mg/kg, la inducción con timoglobulina no se asocia con mayor riesgo de cáncer. (18)

Opelz G y cols (2016), en su publicación, analizaron los datos del Estudio Colaborativo de Trasplantes de 38 311 primeros trasplantes de riñón de donantes cadavéricos (2004-13). Los trasplantes se clasificaron como 'riesgo normal' o 'riesgo aumentado' según las pautas vigentes. La inducción con globulina antitimocítica de conejo o antagonistas de los receptores de IL-2 se administró al 64% de los pacientes con riesgo aumentado y al 53% de los pacientes con riesgo normal, respectivamente. La inducción de timoglobulina y antagonistas de los receptores de IL-2 se asoció con un menor riesgo de pérdida de injerto renal versus ninguna inducción en pacientes de mayor riesgo. En la subpoblación de riesgo normal, ninguna terapia de inducción inmunosupresora afectó de manera significativa el riesgo de pérdida de injerto o rechazo tratado. La hospitalización por infección se incrementó por la inducción de timoglobulina. (19)

Koyawala N y cols (2017). En un estudio, comparó los resultados entre tres terapias de inducción para receptores de riñón. Se agrupó pares de receptores de la siguiente manera: Receptores de alemtuzumab-conejo antitimocito globulina (rATG) (5330 pares) y receptores de basiliximab-rATG (9378 pares). Se utilizó la regresión de Cox por pares para analizar los resultados primarios de muerte y muerte o falla del aloinjerto. Los resultados secundarios incluyeron muerte o sepsis, muerte o linfoma, muerte o melanoma y el requerimiento de atención médica dentro de 1 año. La necesidad de hospitalización durante un año fue sutilmente menor entre los receptores de alemtuzumab que entre los receptores de rATG, pero no fue disímil entre los receptores de basiliximab y rATG. Este estudio observacional demuestra que, en comparación con alemtuzumab y basiliximab, rATG se asocia con un menor riesgo de efectos adversos, incluida la mortalidad. (20)

Alloway R y cols (2019), en su estudio, describe los resultados de dos ensayos aleatorios, con un total de 508 pacientes trasplantados renales; su finalidad fue evaluar la no inferioridad de la timoglobulina frente a los antagonistas de los receptores de IL-2 (IL2RA); así, la incidencia de rechazo agudo fue de 25.1% para el grupo de timoglobulina y del 36% para el de IL2RA. Además, se valoró otros componentes como el rechazo agudo probado por biopsia (11.8% versus 20.9%), pérdida de injerto (11.0% versus 10.3%), muerte (4.3% versus 4.0%) y pérdida durante el seguimiento (3.5% versus 5.5%) para timoglobulina frente a IL2RA, respectivamente. En comparación con el basiliximab, el tratamiento con timoglobulina implicó una incidencia significativamente menor de rechazo a 5 años y rechazo que demandó tratamiento con anticuerpos. En cuanto a las infecciones fueron más usuales en pacientes tratados con timoglobulina en comparación con aquellos que recibieron el grupo de control. (21)

Chang Ji y cols (2017) en un estudio multicéntrico en Corea. En este estudio, la prescripción de la terapia de inducción en su mayoría fue con basiliximab, representado en 85,2%. Esta elección fue apropiada de acuerdo con la directriz

de KDIG en que se recomienda un antagonista del receptor de interleucina-2 (IL2RA) como terapia de inducción de primera línea en todos los receptores de trasplante renal. El motivo del uso prioritario de basiliximab, en lugar de timoglobulina, puede basarse en su eficacia y seguridad, en cuanto a menor riesgo de infección por citomegalovirus y malignidad en comparación con timoglobulina. (22)

2.2. MARCO TEORICO: BASES TEORICAS

Cuando hablamos de trasplante, nos referimos a la transferencia de células, órganos o tejidos (injerto) de una parte del cuerpo a otra o de un individuo (donante) a otro (receptor) con el fin de sustituir una deficiencia de tipo anatómica o funcional. (3)

Si el injerto es implantado en su localización anatómica normal, se conoce como trasplante ortotópico, y si se coloca en un lugar diferente, trasplante heterotópico. Un injerto trasplantado de un individuo al mismo individuo se designa trasplante autólogo o autotrasplante; si se realiza entre dos individuos genéticamente idénticos, trasplante singénico o isotrasplante; si se lleva a cabo entre dos individuos genéticamente disímiles, pero de la misma especie, se tratará de un trasplante alogénico o alotrasplante; y, por último, si se realiza entre individuos de diferentes especies, se nombra trasplante xenogénico o xenotrasplante. (3)

El trasplante de órganos sólidos entre dos organismos diferentes; singénico o, más comúnmente, alogénico es la terapéutica de elección en las etapas irreversibles de la insuficiencia funcional de diferentes órganos. (23)

INMUNOSUPRESION EN EL TRASPLANTE RENAL

El proceso del trasplante involucra, además de la “implantación” del injerto, un proceso transitorio extenso de medicación pre y postrasplante. (3) Las actuales técnicas quirúrgicas y tratamientos inmunosupresores permiten alcanzar altas tasas de éxito, logrando, en algunos casos, niveles de supervivencia del injerto que superan al 70% a los 10 años. No obstante, aún se debe lidiar ante dos grandes retos: la elevada morbilidad asociada a complicaciones a causa del tratamiento inmunosupresor y los relativamente frecuentes casos de rechazo agudo y crónico del órgano trasplantado. (2,3,24)

En el trasplante de riñón, es indispensable lograr un equilibrio entre el efecto inmunosupresor de las drogas y la respuesta inmunológica del receptor con el propósito de impedir infecciones oportunistas. (25) Motivo por el que, previa a la administración de una terapia de inmunosupresión es preciso evaluar la eficacia y el alto riesgo de toxicidad de la misma, así como individualizar el tratamiento. Hasta la actualidad, no hay consenso universal acerca del mejor régimen inmunosupresor a utilizar. (9,24,25,26)

El motivo por el cual se utiliza terapia de inducción es para proveer al receptor una inmunosupresión superior durante los primeros días postrasplante y aún más cuando el riesgo de rechazo del injerto es mayor. (11,18,27)

- **ANTECEDENTES HISTORICOS**

Existen referencias acerca de intentos de trasplantes desde hace más de 600 años antes de Cristo, el trasplante de órganos es considerado como uno de los más distinguidos logros terapéuticos del siglo XX. Esta medida terapéutica venció las barreras técnicas en 1936, cuando el ruso Voronoy realizó el primer trasplante renal en humanos. Pero fue en diciembre de 1954 cuando se realizó exitosamente el primer trasplante renal. Se realizó en el hospital Peter Bent Brigham de Boston en dos gemelos genéticamente idénticos, por lo que no hubo necesidad de inmunosupresión. (26,28)

Anticipadamente, varios descubrimientos describían el proceso de inducción de la tolerancia inmunológica. Miller confirmó el papel del timo en el proceso de inmunidad celular, y tres estudios independientes describieron por primera vez en esa década la existencia de los antígenos de leucocito humano (HLA). (26,27,28)

En cuanto a la terapia inmunosupresora, durante los años 50 se usaban dosis subletales de irradiación del cuerpo completo combinadas con corticoides. En 1959, se descubrió que la 6-mercaptopurina con una combinación de corticosteroides, que obtuvo tasas de supervivencia del aloinjerto a un año en el rango del 40-50%. (23,27) Años más tarde, fue reemplazada por azatioprina, que se mostró igual la misma efectividad, pero menos tóxico. Asimismo, se introdujo la globulina antitimocítica, primero para tratar los episodios de rechazo resistentes a los corticoides y luego como parte de la terapia de inducción, la cual se utiliza hasta la actualidad. (28)

A inicios de la década de 1980, se hizo la introducción de la ciclosporina, que acrecentó las tasas de supervivencia de los injertos a un año por encima del 80%, no solo para injertos renales sino también para otros órganos. (28)

Definitivamente, el trasplante de órganos sólidos se ha visto históricamente limitado por el rechazo agudo que solía conducir a la pérdida de los injertos y a una restringida supervivencia postrasplante del paciente. (26,28) Empero, los avances introducidos en técnicas quirúrgicas, así también en la terapéutica inmunosupresora y en las pruebas de detección cruzada de moléculas del Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), han mejorado de manera significativa en los últimos años hasta tasas de rechazo agudo menores del 10%, de esta manera permite alcanzar y superar supervivencias de injerto y paciente receptor de más del 90% al año del trasplante, y tasas próximas a ese nivel incluso a los 5 y 10 años. (3,28)

- **TERAPIA INMUNOSUPRESORA**

El objetivo principal de la inmunosupresión es impedir el rechazo agudo en las primeras etapas del trasplante. (24,29) Para establecer el mejor tratamiento

inmunosupresor se deben de tener en cuenta una serie de condiciones, tanto del receptor como del donante.

Los criterios empíricos que llevaron a la introducción en tratamiento de los primeros inmunosupresores han dado pie a búsquedas selectivas basadas en el más puntual conocimiento de los procesos biológicos implicados en la inmunidad, que ha conllevado a una máxima especificidad de los fármacos, tanto en su blanco biológico como en su mecanismo de acción, aunque sus efectos adversos siguen siendo el elemento restrictivo de los tratamientos. (23,29)

Los fármacos prescritos para la prevención o tratamiento del rechazo en los trasplantes de órganos se podrían catalogar, a grandes rasgos, en tres grupos:

a) Fármacos que interfieren sobre la acción del antígeno en el receptor del linfocito T. (28)

b) Fármacos que intervienen en la transmisión del estímulo al núcleo celular. Impiden la transmisión del estímulo al núcleo celular de manera que inhiben la expresión génica que conduciría a la síntesis de IL-2 y otras citosinas. (28)

c) Fármacos que interfieren la división celular. Intentan reprimir la proliferación de células blancas (linfocitos T) afectando lo menos posible al resto: azatioprina, micofenolato de mofetilo, metotrexato y agentes alquilantes (ciclofosfamida). (28)

• **ESTRATEGIA TERAPÉUTICA**

Actualmente no existe consenso sobre una modelo único y óptimo de inmunosupresión en trasplante de órganos, pero existe una tendencia evidente a favor de combinar varios fármacos. (11) Cada centro hospitalario trasplantador suele instaurar su propio protocolo y muchos grupos de trasplante tienen su prototipo particular, con resultados relativamente similares en cuanto a supervivencia e incidencia de rechazo. (9,11)

Actualmente se consigna dos etapas de inmunosupresión: Inducción y Mantenimiento (23)

INDUCCIÓN

La terapia de inducción pretende contribuir inicialmente una inmunosupresión intensa a corto plazo durante el período perioperatorio y postoperatorio inmediato. En esta etapa se incluye en general, fármacos que actúan a través de la depleción de células T, con la finalidad de reducir las tasas de rechazo agudo y prolongar la sobrevida del injerto. Asimismo, suelen emplearse en pacientes con alto riesgo de rechazo con la finalidad de reducir la dosis de los inhibidores de calcineurina o para evitar la administración de corticosteroides. (23,24)

Algunos equipos trasplantadores plantean una inducción con anticuerpos monoclonales anti-CD25 (basiliximab). No obstante, otros inician la inmunosupresión directamente con inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) y corticosteroides, para ir disminuyendo y retirar progresivamente estos. (11)

La eficacia de ATG en la prevención del rechazo agudo en pacientes con trasplante de riñón está bien determinada. (11,24,29) Los ensayos aleatorizados han demostrado una menor tasa de rechazo para ATG versus la inducción de IL-2RA en pacientes con riesgo inmunológico moderado a alto con tasas disminuidas de rechazo similares a la inducción de IL-2RA receptores con bajo riesgo. Los metanálisis confirman que la inducción de ATG confiere un menor riesgo de rechazo en comparación con ninguna inducción. (9,11,13)

MANTENIMIENTO

La inmunosupresión de mantenimiento consigna el uso de varios fármacos que actúan a través de diferentes mecanismos con el objeto de aminorar la respuesta inmunitaria al injerto en el periodo posoperatorio. (9,13,28)

Los fármacos se elegirán de manera individualizada, según el tipo de órgano y características del paciente receptor, y las dosis serán ajustadas para impedir el rechazo evitando los efectos adversos. De manera general, se emplean mayores dosis de mantenimiento en la fase inicial posterior al trasplante, y se hace la reducción progresiva durante el primer año para minimizar la toxicidad. (30)

En la actualidad, se emplea un anticalcineurínico, rara vez en monoterapia y es frecuente que sea combinado con micofenolato de mofetilo o un inhibidor selectivo de m-TOR (everolimus o sirolimus) para permitir menores dosis. (24) Muchos centros de trasplante emplean una triple terapia con el inhibidor de calcineurina de segunda generación, tacrolimus, el fármaco antiproliferativo ácido micofenólico, y un corticosteroide. (24)

En principio, el tratamiento de mantenimiento debe mantenerse de por vida en trasplantados. Sin embargo, los tratamientos triples pueden reducirse a regímenes de dos fármacos o incluso un fármaco en monoterapia según la evolución clínica del paciente. A largo plazo, es frecuente emplear menores dosis de los fármacos de anticalcineurina o alternativos. (30,31)

• COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA INMUNOSUPRESIÓN

Casi un tercio de los receptores de órganos requieren reingreso a la sede hospitalaria luego del trasplante debido, en su mayoría a una multitud de problemas clínicos relacionados con la terapia inmunosupresora. (31)

El trasplante renal es sin duda el mejor tratamiento para la enfermedad renal terminal, sin embargo, los episodios de rechazo y las múltiples complicaciones de los agentes inmunosupresores continúan siendo importantes. Las terapias anti-linfocitos se usan considerablemente para la prevención y el tratamiento del rechazo. El uso extenso de terapia de inducción y la acentuación de esta con la inmunosupresión de mantenimiento, aumentan las tasas de infección. (9,11,31) Existen enfermedades de tipo infecciosas que normalmente sólo aparecen en el contexto de inmunosupresión y, además, la sintomatología puede ser diferente a las que tendría un paciente inmunocompetente. Ante esto, algunas infecciones, por su incrementada prevalencia, deben ser tributarias de estrategias de prevención ya que su aparición implica un acrecentamiento de la morbilidad y mortalidad, bien por la propia enfermedad o por la aparición de episodios de rechazo asociados, que también conlleva al incremento de la morbimortalidad. Se describe que la estrategia de dosificar las terapias anti-linfocitos juega un rol importante en el agotamiento de las células T y el riesgo de infección. (13,18,32)

La mayor parte de las infecciones de estos pacientes, aparece en los primeros meses post-trasplante. En el primer mes, las infecciones más frecuentes son las que podrían presentarse luego de cualquier otro procedimiento quirúrgico: neumonía, infección del sitio quirúrgico, infección del tracto urinario e infección asociada a catéter intravascular. Luego de un mes, las infecciones que comienzan a asomarse son las infecciones oportunistas relacionadas con la disfunción del sistema inmune. Seis meses luego del trasplante, las infecciones que acontecen son, en su mayoría, las que se llevan a cabo en la población. (31)

Los microorganismos oportunistas se originan en su mayoría de la reactivación endógena de infecciones latentes. Asimismo, pueden tener un origen exógeno (medio ambiente, transmisión directa, o ser transmitido por el órgano trasplantado). (5,17)

El tratamiento inmunosupresor tiene un rol importante en la aparición de las infecciones, demostrado a través de la relación que existe entre las infecciones graves y la máxima inmunosupresión. (25)

La infección por *citomegalovirus* (CMV) es la enfermedad viral de mayor incidencia en pacientes receptores; afecta de manera negativa la supervivencia del injerto y la del paciente. Los factores de riesgo de la enfermedad por CMV son el estado serológico del donante y el receptor, los episodios de rechazo previos y fuertemente asociada a una inmunosupresión intensa. (23,25)

El virus BK es una infección viral de tipo oportunista que aparece en el postrasplante de manera frecuente, que afecta a casi el 15% de los pacientes de trasplante renal. El exceso de inmunosupresión, el sexo masculino, la mayor edad de los receptores, los episodios previos de rechazo, el número de incompatibilidades de HLA, el tiempo prolongado de isquemia fría y la colocación

de un pigtail o catéter doble j ureteral son los factores de riesgo que conllevan a la nefropatía por BK virus. (17,24,25)

Muchas revisiones demuestran que el uso de basiliximab y la globulina antitimocítica como terapia de inducción de inmunosupresión, son similares en términos de pérdida de injerto o rechazo agudo a los seis meses luego del trasplante, pero que el uso de la globulina antitimocítica se acompaña de menores tasas de rechazo agudo al año después del trasplante, En controversia, el incremento de neoplasias y de infecciones por citomegalovirus. (23,28)

Las infecciones bacterianas son frecuentes después del trasplante. Aparecen de manera precoz y se relacionan con la cirugía y/o la estancia hospitalaria, y menos directamente con la inmunosupresión dada por los fármacos. (7)

Los receptores involucrados en un trasplante tienen mayor riesgo de presentar infecciones por bacterias oportunistas como *Listeria* spp., *Rhodococcus* spp. o *Nocardia* spp. *Legionella*. (25) El diagnóstico es más complicado en comparación con la población en general, ya que los diagnósticos diferenciales son más extensos. La mortalidad suele ser más elevada. (24,25)

La tuberculosis tiene una incidencia 20-74 veces mayor que la población general, y alcanza una elevada mortalidad. Si aparece, lo hace de forma tardía, siendo común la extrapulmonar, su manifestación más frecuente. Es controversial el tratamiento, ya que algunas de las terapias para tuberculosis, interaccionan de manera negativa con los fármacos inmunosupresores en cuanto a la sobrevida del injerto. (25)

Las infecciones fúngicas en el pos-trasplante son una complicación poco frecuente, pero con un cuadro clínico grave. Ocurre en el 5-20% de los receptores. (17,25)

En la realidad surge la necesidad de disminuir los efectos secundarios y la toxicidad de los fármacos inmunosupresores. A través de tratamientos individualizados y con ello, menor riesgo de infección.

En cuanto a Cáncer y trasplante. Generalmente, el cáncer en los receptores de trasplante renal es más frecuente que en la población general, con una incidencia en cáncer de piel tipo no melanoma, seguido por otros tipos como linfoma no hodgkiniano (LNH) y cáncer renal. El riesgo incrementado de presentar una segunda neoplasia en estos pacientes es mayor que en la población general. (32)

El factor de riesgo principal para desencadenarse una neoplasia en los pacientes con trasplante renal es la inmunosupresión. Otros factores de riesgo tales como la edad y el sexo masculino, la enfermedad renal de base, el tipo de trasplante (donante fallecido y expandido peor que donante vivo), haber presentado un cáncer pretrasplante o el consumo de tabaco. (32)

2.3. DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICIÓN DE VARIABLE	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
TERAPIA DE INDUCCIÓN DE INMUNOSUPRESIÓN EN TRASPLANTE RENAL	Son los fármacos indicados en la prevención o reversión del rechazo en la etapa previa al trasplante renal	Globulina antitimocítica (Timoglobulina)	Si	Nominal
			No	Nominal
		Basiliximab	Si	Nominal
			No	Nominal.
COMPLICACIONES SECUNDARIA AL USO DE INMUNOSUPRESIÓN	Son las consecuencias posteriores al trasplante, relacionadas al tipo de inmunosupresión utilizada en el periodo de inducción	Rechazo agudo	Si/No	Nominal.
		Infecciosas	Si/No Especificar tipo	Nominal.
		Neoplasias	Si/No Especificar tipo	Nominal.

3. MARCO METODOLOGICO

3.1. DISEÑO DE INVESTIGACION, TIPO DE ESTUDIO.

- 3.1.1. De acuerdo con el periodo que se capta la información: Retrospectivo.
- 3.1.2. De acuerdo a la evolución del fenómeno estudiado: Transversal.
- 3.1.3. De acuerdo con la comparación de poblaciones: Descriptivo.
- 3.1.4. De acuerdo con la interferencia del investigador en el fenómeno que se analiza: Observacional.
- 3.1.5. De acuerdo al fin que se persigue: Básica.
- 3.1.6. De acuerdo a la respuesta al Problema: Bibliográfica.

3.2. POBLACION Y MUESTRA, CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

La investigación se realizará en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, distrito de Chiclayo, Departamento de Lambayeque, Perú.

La Población objeto del estudio estará conformada por todas las historias clínicas de los pacientes trasplantados renales durante el periodo de 2014 a 2019.

El tamaño de la muestra será la totalidad de la población.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

En este estudio se tendrá en cuenta todas las historias clínicas de pacientes trasplantados renales durante del periodo 2014 a 2019 del Servicio de Nefrología del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Se excluirá del estudio, las historias clínicas de aquellos pacientes que no fueron trasplantados en HNAAA, fallecidos, y de aquellos que dejaron de ser atendidos en HNAAA.

3.3. PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS.

- 4. Se solicitará el permiso a la Oficina de Investigación del hospital: Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, para la realización del proyecto en el

Servicio de Nefrología, además de solicitar el acceso a historias clínicas de pacientes trasplantados.

5. Se informará al Servicio de Nefrología y al coordinador de Trasplante Renal, sobre la realización de mencionada investigación.
6. Se acudirá al Servicio de Nefrología para obtener el registro de pacientes sometidos a trasplante renal desde 2014 a 2019, se buscará el registro de historia clínica de cada paciente y mediante solicitud firmada por Coordinador de Trasplante y Jefe de Nefrología; se acudirá al servicio de Admisión para obtención de historias clínicas en diferentes días.
7. Mediante lista tipo Check-list se obtendrá información teniendo en cuenta criterios de inclusión y exclusión de nuestra investigación, acerca del tipo de inducción inmunosupresora utilizada, diagnóstico de rechazo agudo, y complicaciones tales como infecciosas y tumorales.

3.4. ANALISIS ESTADISTICO.

Para validar la comparabilidad entre grupos: 1. Terapia de inmunosupresión de inducción con timoglobulina y 2. Terapia de inmunosupresión de inducción con basiliximab; se hará una descripción preliminar de los mismos, según medidas de tendencia central y dispersión, y las variables categóricas se expresarán como porcentaje.

Las relaciones entre variables se analizarán mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r) o el coeficiente de spearman (p). El nivel de significación estadística se situará en $p < 0.05$. Se empleará el programa estadístico SPSS versión 25.

ASPECTO ADMINISTRATIVO

1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	AÑO: 2019				AÑO: 2020					
	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J
FASE PRELIMINAR										
• Revisión bibliográfica										
• Contacto con la realidad										
• Presentación del proyecto de investigación										
• Implementación del proyecto de investigación (Adquisición recursos, bienes y servicios)										

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Castillo PGP, Facundo FC. Proceso de adaptación en personas con trasplante renal en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo, Chiclayo. ACC CIETNA: Revista de la Escuela de Enfermería [Internet]. 5 de julio de 2019 [citado 28 de octubre de 19];6(1):68-79. Disponible en: <http://revistas.usat.edu.pe/index.php/cietna/article/view/219>
2. Torre CL de la, Cordero MAC, Rodríguez AP, Valdivia JCP de P. Uso de timoglobulina y de basiliximab en terapia de inducción de inmunosupresión en trasplante renal. RCU [Internet]. 5 de junio de 2017 [citado 28 de octubre de 2019];6(1):2-13. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=72359>
3. Moriano CF. Trasplante de órganos sólidos. Panorama actual del medicamento [Internet]. 2019 [citado 30 de octubre de 2019];43(421):149-78. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6873845>
4. Inmunosupresión en el trasplante renal | Nefrología al día [Internet]. [citado 01 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-inmunosupresion-el-trasplante-renal-241>
5. Moreso F, Arias M. Sobreinmunosupresión e infecciones oportunistas en el trasplante renal. Nefrología [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 30 de noviembre de 2019];9:1-2. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-sobreinmunosupresion-e-infecciones-oportunistas-el-articulo-X2013757518630809>
6. Ochoa-Parra KA, Jiménez-Rodríguez MJ, Arias-Constantino JM, Gurrola-Castillo A, Gómez-Maqueo-Chew A, Ornelas-Aguirre JM. Experiencia con el uso de la timoglobulina como terapia de inducción en el trasplante renal en el noroeste de México. Rev Mex Traspl [Internet]. 16 de mayo de 2019 [citado 28 de octubre de 2019];8(1):14-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=86690>
7. Cheon SU, Moon JI, Choi IS, Yoon SH, Hwang WM, Yun SR. Comparison of the Clinical Outcomes between Anti-thymocyte Globulin and Basiliximab Induction Therapy in Deceased Donor Kidney Transplantation: Single Center Experience. The Journal of the Korean Society for Transplantation [Internet]. 1 de junio de 2015 [citado 28 de octubre de 2019];29(2):61-7. Disponible en: <https://doi.org/10.4285/jkstn.2015.29.2.61>
8. Early Rejection Outcomes with IL-2 vs. ATG Induction among Kidney Transplant Recipients Induction Differences with Early Steroid Withdrawal [Internet]. ATC Abstracts. [citado 28 de octubre de 2019]. Disponible en:

<https://atcmeetingabstracts.com/abstract/early-rejection-outcomes-with-il-2-vs-atg-induction-among-kidney-transplant-recipients-induction-differences-with-early-steroid-withdrawal/>

9. Patel S, Gohel DK, Patel DB. Comparison of Induction Therapy Using Antithymocyte Globulin and Using Basiliximab for Live Donor Kidney Transplant Recipients: A Single Centre Prospective Cohort Study. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research [Internet]. 1 de noviembre de 2016 [citado 28 de octubre de 2019];187-91. Disponible en: <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/14099>
10. Hill P. Anticuerpos policlonales y monoclonales para la terapia de inducción en receptores de trasplante renal. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 28 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28073178>
11. Kadilaya V. Lymphocyte depletion and risk of acute rejection in renal transplant recipients at increased risk for delayed graft function - Ravindra - 2019 - American Journal of Transplantation - Wiley Online Library [Internet]. [citado 01 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.15102>
12. Martínez-Mier G, Ávila-Pardo SF, Soto-Miranda E, Méndez-López MT, Budar-Fernández LF. Efecto de la inducción en la sobrevida del trasplante renal de donante fallecido en Veracruz, México. Rev Mex Traspl [Internet]. 2014 [citado 01 de noviembre de 2019];3(1):17-21. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=50544>
13. New Directions for Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin®) in Solid Organ Transplants, Stem Cell Transplants and Autoimmunity | SpringerLink [Internet]. [citado 01 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-014-0277-6>
14. Basiliximab: efficacy and safety evaluation in kidney transplantation: Expert Opinion on Drug Safety: Vol 13, No 3 [Internet]. [citado 03 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14740338.2014.861816>
15. Induction by anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: a review of the literature and current usage [Internet]. [citado 03 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4596294/>
16. Martínez-Mier G, Soto-Miranda E, Ávila-Pardo SF, Budar-Fernández LF, Mateu-Rivera LJ, Méndez-López MT, et al. Induction Immunosuppressive Therapy Use in Deceased Donor Kidney Transplantation: 11-Year Experience in Veracruz, Mexico. Transplantation Proceedings [Internet]. 1 de marzo de 2016 [citado 03 de noviembre de 2019];48(2):600-4.

- Disponibile en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134516002578>
17. Bayraktar A, Catma Y, Akyildiz A, Demir E, Bakkaloglu H, Ucar AR, et al. Infectious Complications of Induction Therapies in Kidney Transplantation. *Ann Transplant* [Internet]. 12 de julio de 2019 [citado 08 de noviembre de 2019];24:412-7. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6652377/>
 18. Does Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobuline®) Have a Role in Avoiding Delayed Graft Function in the Modern Era of Kidney Transplantation? [Internet]. [citado 08 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jtrans/2018/4524837/>
 19. Opelz G, Unterrainer C, Süsal C, Döhler B. Efficacy and safety of antibody induction therapy in the current era of kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(10):1730-8.
 20. Koyawala N, Silber JH, Rosenbaum PR, Wang W, Hill AS, Reiter JG, et al. Comparing Outcomes between Antibody Induction Therapies in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. julio de 2017;28(7):2188-200.
 21. Alloway RR, Woodle ES, Abramowicz D, Segev DL, Castan R, Ilseley JN, et al. Rabbit anti-thymocyte globulin for the prevention of acute rejection in kidney transplantation. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2019 [citado 02 de marzo de 2020];19(8):2252-61. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajt.15342>
 22. Chang J-Y, Yu J, Chung BH, Yang J, Kim S-J, Kim C-D, et al. Immunosuppressant prescription pattern and trend in kidney transplantation: A multicenter study in Korea. *PLoS One* [Internet]. 28 de agosto de 2017 [citado 02 de marzo de 2020];12(8). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5573298/>
 23. Gomez R. Inmunosupresores en el trasplante renal. España :Nefrología básica 2;2014.
 24. Guerrero-Tinoco GA, Villafañe-Bermúdez DR, Vélez-Echeverri C, Guerrero-Tinoco GA, Villafañe-Bermúdez DR, Vélez-Echeverri C. Immunosuppressive drugs and major complications in pediatric renal transplantation. *Iatreia* [Internet]. 2017 [citado 12 de diciembre 2019];30(1):56-66. Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-07932017000100056&lng=en&nrm=iso&tlng=es
 25. Low dose rabbit anti-thymocyte globulin as an induction immunosuppression in high-risk renal transplant recipients. [Internet]. 5 de abril de 2017 [citado 21 de diciembre de 2019];Volumen 4(Issue 4). Disponible en: <https://medcraveonline.com/UNOAJ/UNOAJ-04-00134.pdf>

26. Brenner y Rector. Inmunobiología del trasplante. El riñón. 10 ed. España: Elsevier;2018
27. Johnson R. Medicamentos inmunosupresores en el trasplante de riñón. Tratado de nefrología clínica. 5 ed .USA: Amolca;2017
28. Danovitch G. Fármacos inmunosupresores y protocolo de trasplante renal. Manueal de trasplante renal. España: Walters klower;2018
29. Bamoulid J, Staeck O, Crépin T, Halleck F, Saas P, Brakemeier S, et al. Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects. Nephrol Dial Transplant. 1 de octubre de 2017;32(10):1601-8.
30. Reske A, Reske A, Metze M. Complications of immunosuppressive agents therapy in transplant patients. Minerva Anesthesiol. noviembre de 2015;81(11):1244-61.
31. Dharnidharka VR, Naik AS, Axelrod DA, Schnitzler MA, Zhang Z, Bae S, et al. Center practice drives variation in choice of US kidney transplant induction therapy: a retrospective analysis of contemporary practice. Transplant International [Internet]. 2018 [citado 08 de marzo de 2020];31(2):198-211. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tri.13079>
32. Pérez-Sáez MJ, Canal C, Cofan F, Errasti P, Jimeno L, López-Oliva M, et al. Epidemiología del cáncer en el trasplante renal: incidencia, prevalencia y factores de riesgo. Nefrología [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 29 de noviembre de 2019];9:24-36. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-epidemiologia-del-cancer-el-trasplante-articulo-X2013757518622259>