

Superioridad del uso de anticuerpos policlonales (Thymogam) en pacientes con trasplantes renales en el Instituto de Nefrología, 2003-2007

Use superiority of polyclonal antibodies (Thymogam) in patients underwent to renal transplants in Nephrology Institute, 2003-2007

Alexander Mármol Sónora^I; Alexis Pérez Rodríguez^{II}; Silvia Fernández-Vega García^{III}; Francisco Gutiérrez García^{IV}; Juan C. Pérez de Prado Valdivia^V

^IEspecialista de II Grado en Nefrología. Master en Ciencias. Profesor e Investigador Auxiliar. Instituto Nacional de Nefrología. La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Nefrología. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Instituto Nacional de Nefrología. La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Nefrología. Master en Ciencias. Investigador Agregado. Instituto Nacional de Nefrología. La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de I Grado en Bioestadística. Instituto Nacional de Nefrología. La Habana, Cuba.

^VEspecialista de I Grado en Nefrología. Instructor. Investigador Agregado. Instituto Nacional de Nefrología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: Estudio observacional descriptivo de cohorte retrospectiva, para comparar la incidencia de rechazo agudo (RA), su clasificación (Banft 1997) y las causas de pérdidas de los injertos, entre 3 protocolos de inmunosupresión.

Métodos: Se estudiaron todos los trasplantes renales, donante cadáver (116), realizados en el Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López", entre los años 2003 y 2007. Se excluyeron los pacientes que perdieron la función renal o fallecieron por causas ajenas al protocolo inmunosupresor empleado. Los protocolos comparados fueron: I. Cuádruple secuencial con anticuerpos policlonales (AcP, Thymogam), II. Cuádruple secuencial con anticuerpos monoclonales (AcM, IOR-T3) y III. Triple. Se analizaron variables inmunológicas como compatibilidad HLA y

porcentaje de anticuerpos anti HLA y no inmunológicas, como número de TR, edad del donante, causa de muerte, isquemia fría, necrosis tubular aguda pos TR, días de tratamiento con las terapias biológicas y reacciones colaterales. Se utilizó la distribución de frecuencias y el *test* de homogeneidad, en el análisis de las variables cualitativas. En las cuantitativas se calculó media aritmética y desviación estándar y se empleó el *test* de Kruskal Wallis. **Resultados:** El protocolo I evidenció menor incidencia de la primera crisis de RA (18,5 vs. 33,3 y 43,2 % para los protocolos II y III), sin pérdidas de injertos por RA en el primer año, pese haber sido utilizado en pacientes con mayor riesgo inmunológico, a diferencia de los protocolos II y III donde sí se encontraron pérdidas de los trasplantes en el 22,2 y 20,5 %, respectivamente. Cuando se presentó el RA, la severidad fue mucho menor en el protocolo I (25,0 % sospechoso de RA y 75,0 % RA IA) a diferencia de los RA en los protocolos II y III donde también existió RA IIA y IIB. **Conclusiones:** El protocolo cuádruple secuencial con AcP, Thymogam, tiene mejores resultados en nuestro medio y es ideal en pacientes de mayor riesgo inmunológico.

Palabras clave: Trasplante renal, anticuerpos policlonales, rechazo agudo.

ABSTRACT

Introduction: It is a descriptive and observational and retrospective study to compare acute rejection incidence (AR), its classification (Banft 1997), and causes of grafts lost among three immunosuppression protocols.

Methods: Cadaver donor renal transplants (116) were studied in "Dr. Abelardo Buch López" Nephrology Institute from 2003 to 2007. Were excluded those patients with loss of renal function or deceased from causes other than immunosuppression protocol used. Protocols compared were: I. Quadruple sequential with polyclonal antibodies (AcP, Thymogam). II. Quadruple sequential with monoclonal antibodies (AcM, IOR-T3), and III. Triple. Immunological variables analyzed were: HLA compatibility and percentage of anti-HLA antibodies and no-immunologic ones, as TR number, donor' age, death cause, cold ischemia, post-TR acute tubular necrosis, treatment extent (days) using biological therapies and collateral reactions. We used the frequency distribution and homogeneity test in qualitative variables analysis. In the quantitative ones SD and arithmetic mean were estimated and Kruskal Wallis test was used. **Results:** I protocol evidenced a lower incidence of the first RA crisis during the 1st year in spite of its use in patients with a great immunologic risk, unlike II and III protocols, where there were transplant losses in 22,2 % and 20,5%, respectively. When RA was present, severity was very lower in I protocol (25,0% suspected of RA and 75,0% RA IA) unlike the RAs in II and III protocols where also were RA IIA and IIB. **Conclusions:** Sequential quadruple protocol with AcP, Thymogam, has better results in our practice and it is ideal in patients with a mayor immunologic risk.

Key words: Renal transplant, polyclonal antibodies, acute rejection.

INTRODUCCIÓN

Los avances en la inmunosupresión de mantenimiento de la pasada década propiciaron una reducción significativa en la incidencia de RA y mejores resultados a largo plazo. No obstante, los nuevos fármacos continúan careciendo de suficiente especificidad, muchos de ellos precisan una monitorización continua y, además, prácticamente todos pueden producir nefrotoxicidad aguda o crónica.

El rápido desarrollo de las técnicas de producción y diseño de terapias proteicas, así como los avances en la respuesta alogénica han permitido que numerosos paradigmas emerjan, como la terapia dirigida contra los receptores de superficie celular y la construcción de nuevas proteínas enfocadas a la inmunosupresión de mantenimiento. Así surgen los nuevos agentes biológicos, los anticuerpos monoclonales y las proteínas de fusión. Ambos utilizados en fases precoces postrasplante con el propósito de reorientar el sistema inmune para reducir las células inmunes potencialmente activas. Estas se caracterizan por carecer de inmunogenicidad, semivida larga, por administrarse de forma intermitente y por sus efectos prolongados. Pueden, además, desplazar fármacos asociados más frecuentemente con nefrotoxicidad a largo plazo.¹

El éxito a largo plazo del TR constituye aún un reto; así mismo se sabe que el retardo de la función renal y el RA representan una influencia negativa en la supervivencia del injerto. La introducción de la ciclosporina (CyA) a principios de los 80 y los agentes biológicos de la década de los 90 posibilitaron una reducción notable del RA sin gran impacto en la supervivencia del injerto.

Los anticuerpos policlonales (AcP) son los agentes inmunosupresores con la trayectoria más extensa dentro de la historia del trasplante. El interés mostrado por *Metchnikoff* en el Instituto Pasteur, a inicios del siglo pasado, por sus propiedades antiinflamatorias, propicia que *Woodruff* y *Forman* saquen a la luz sus propiedades inmunosupresoras. En el 1967, *Starzl* y otros comenzaron a utilizar estos agentes en el trasplante en seres humanos.²

La obtención de los AcP se logra por un proceso de inmunización del animal (caballo o conejo) con antígenos, para luego lograr recolectar sus sueros, aislar la fracción G de la IgG y purificarlos.

La gammaglobulina antitimocítica o ATG, es una solución purificada de la gammaglobulina obtenida de la inmunización de caballos con timocitos humanos. Contiene anticuerpos contra una amplia variedad de antígenos humanos situados en la superficie de las células T. La timoglobulina es derivada del conejo y una IgG purificada, obtenida de la inmunización de conejos con timocitos humanos. La timoglobulina es un AcP de acción extremadamente prolongada que reconoce la mayoría de los elementos que participan en la cascada de activación de los linfocitos T y, por tanto, en el rechazo como: CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45, cadenas pesadas de HLA-DR clase 1 y β 2 microglobulina, resultando finalmente la activación de la citotoxicidad contra los linfocitos T humanos.³ Estos AcP pueden bloquear moléculas de adhesión, citocinas y sus receptores, con lo que pueden atenuar la lesión de isquemia reperusión y la función retrasada del injerto. Estos diversos mecanismos para tratar la redundancia del sistema inmune contribuyen a explicar el éxito clínico de los AcP ya que los fármacos clásicos no pueden alcanzar niveles séricos eficaces en la entrada de sangre al riñón posterior al desclampaje.⁴

Desde inicios de los 80 se sabe que la ATG disminuye la incidencia y la severidad de los episodios de RA, y que es más empleada en pacientes hipersensibilizados o que

presentan función retrasada del injerto. También es muy útil en los RA corticorresistentes.⁵

La timoglobulina, por otra parte, por su naturaleza no selectiva, puede provocar un estado de inmunosupresión generalizada y aumentar la incidencia de infecciones oportunistas y enfermedades linfoproliferativas. Esto, sumado a su no prevención del daño producido por la isquemia reperusión, hace que se usen en mucho menor medida.^{6,7}

Comprendiendo en el marco teórico la superioridad de las moléculas biológicas en protocolos de inducción para TR, sobre todo el uso de la ATG, nos motivamos a diferenciar este AcP de las otras 2 terapias que se han utilizado en el Instituto de Nefrología entre los años 2003 y 2007.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo de cohorte retrospectiva. Se estudiaron todos los trasplantes renales de donante cadáver, efectuados en el Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López", en el período comprendido entre los años del 2003 al 2007, de los que fueron excluidos aquellos perdidos por razones ajenas a la inmunosupresión: enfermedades cardiocerebrovasculares, complicaciones quirúrgicas vasculares, uropatías obstructivas, fístulas urinarias, complicaciones sépticas ajenas a las terapias biológicas.

Los 116 pacientes que recibieron trasplantes renales fueron divididos en 3 grupos según el protocolo inmunosupresor que había sido empleado: grupo I (cuádruple secuencial con AcP) thymogam, neoral, azathioprina y esteroides, 27 pacientes), grupo II (cuádruple secuencial con AcM cubanos anti CD-3, 45 pacientes) y grupo III (triple con neoral, azathioprina y esteroides, 44 pacientes). De las historias clínicas se registraron las variables: número de TR, compatibilidades HLA, porcentaje de anticuerpos anti HLA, edad y causa de muerte del donante, isquemia fría utilizada para el TR, ocurrencia de NTA pos TR, días de tratamiento con hemodiálisis, días de tratamiento con las moléculas biológicas y reacciones colaterales, cifras de creatinina (mensuales y hasta el año), crisis de RA y su clasificación, momento de aparición de cada crisis y causas de pérdidas renales.

En el protocolo I, en el 44,4 % de los pacientes se trataba de un segundo TR, mientras que para los grupos II y III lo fue el 4,4 y 4,5 %, respectivamente.

Estadística

La totalidad de la información fue procesada de forma automatizada. Se empleó el paquete estadístico SPSS versión 11.0.

Se utilizó la técnica estadística de análisis de distribución de frecuencias en las variables cualitativas y se calculó media aritmética y desviación estándar, en las cuantitativas. Además, fue utilizado el *test* de homogeneidad, para probar la hipótesis nula de igualdad de la distribución de cada una de las variables cualitativas estudiadas, en los 3 protocolos de inmunosupresión, y el *test* no paramétrico de Kruskal Wallis, para probar la hipótesis nula de igualdad de las medias de creatinina sérica entre dichos protocolos, en los diferentes momentos. Para todas las pruebas realizadas se fijó un nivel de significación $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

La frecuencia de trasplantes realizados sin compatibilidad HLA ([tabla 1](#)) resulta mayor en los protocolos con moléculas biológicas (grupo I, 74,1 % y grupo II, 75,6 %), al ser comparada con la correspondiente, en el protocolo III de tratamiento (58,1 %). El 32,6 % de los trasplantes realizados con terapia triple tiene 2 o 3 compatibilidades HLA, en contraste con los restantes protocolos, que ambos tienen solamente el 11,1 % de los trasplantes con 2 o 3 compatibilidades. Estas diferencias comentadas resultaron ser estadísticamente significativas ($p=0,02$).

Tabla 1. Trasplantes realizados según protocolo inmunosupresor y variables inmunológicas

Grupos	% Anticuerpos*						HLA**							
	0-10		11-50		> 50		0		1		2		3	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
I (n=27)	5	(18,5)	5	(18,5)	17	(63,0)	20	(74,1)	4	(14,8)	2	(7,4)	1	(3,7)
II (n=45)	33	(75,0)	10	(22,7)	1	(2,3)	34	(75,6)	6	(13,3)	3	(6,7)	2	(4,4)
III (n=44)	31	(72,1)	11	(25,6)	1	(2,3)	25	(58,1)	4	(9,3)	7	(16,3)	7	(16,3)

* $p=0,00$

** $p=0,02$

En relación con el grado de respuesta anticorpal (anti HLA), el 63,0 % de los pacientes tratados con AcP mostró más del 50 % de sensibilidad, no así en los grupos II y III (2,3 % en cada uno). En este caso también las diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p=0,00$).

En la [tabla 2](#) se muestran variables no inmunológicas en los diferentes protocolos. En relación con la edad del donante, no fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,54$). Tampoco existieron diferencias significativas entre los protocolos de inmunosupresión en cuanto al tiempo de isquemia fría ($p=0,17$). Con respecto a las causas de muerte del donante sí fueron encontradas diferencias ($p=0,03$). Se puede ver que en los pacientes tratados con terapia triple, el 65,9 % de los órganos proviene de donantes por trauma craneoencefálico (TCE), mientras que en los protocolos I y II sólo reciben injertos de donantes por esta causa el 33,3 y el 53,3 % de los pacientes, respectivamente. El 66,7 % de los trasplantes realizados con AcP tiene donantes fallecidos por accidente vascular encefálico hemorrágico (AVE-H) y en el otro extremo, la terapia triple sólo el 34,1 %.

Tabla 2. Trasplantes realizados según protocolo inmunosupresor y variables no inmunológicas

	Edad donante *				Causa muerte **				Isquemia fría ***			
	< 50		≥ 50		AVE-H		TCE		< 20		≥ 20	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
I (n=27)	21	(80,8)	5	(19,2)	18	(66,7)	9	(33,3)	6	(22,2)	21	(77,8)
II (n=45)	31	(68,9)	14	(31,1)	21	(46,7)	24	(53,3)	45	(33,3)	30	(66,7)
III (n=44)	32	(74,4)	11	(25,6)	15	(34,1)	29	(65,9)	7	(16,3)	36	(83,7)

* p=0,54. ** p=0,03. *** p=0,17.

Posterior al TR, el 11,1 % de los trasplantes del protocolo I, presentó necrosis tubular aguda (NTA); el 24,4 % del protocolo II y el 27,3 % del III, no resultó de significación estadística la diferencia comentada (p=0,26).

Las terapias biológicas fueron empleadas como promedio 13,5 d en el grupo I y 14,9 d en el II. Las reacciones colaterales se observaron con mucho más frecuencia en los casos tratados con AcM; el 66,6 % de los pacientes presentó fiebre, el 55,5 %, escalofríos y el 44,4 %, diarreas, entre otras. Los AcP fueron muy bien tolerados y sólo presentó fiebre el 11,1 % de los pacientes; el 7,4 %, rash y el 3,7 %, escalofríos y artralgias.

El comportamiento de la función renal, medido por la creatinina mensual y hasta el año, mostró diferencias en el primer mes (p=0,01); media de 1,9 mg/% para el grupo I, 2,4 mg/% para el grupo III y 3,0 mg/%, para el II. Sin embargo, en los siguientes meses, la diferencia no resultó estadísticamente significativa (p>0,05), aunque hasta el año (cuando toma el valor de 1,6 mg/% para los AcP respecto a 1,9 mg/% en los otros 2 grupos) las cifras del metabolito en el grupo I se mantuvieron en valores más bajos que en los protocolos restantes.

En la [figura](#) se observa la incidencia de las crisis de RA, según protocolo inmunosupresor. De los 27 pacientes tratados con AcP, sólo 5 hicieron una primera crisis de RA (18,5 %), algo muy diferente para el grupo II; 15 de 45 pacientes (33,3 %) y para el III; 19 de 44 (43,2 %) (p=0,03). La incidencia de una segunda crisis de RA también fue mucho menor en el protocolo con AcP, 3,7 % vs. 8,9 % y 18,2 % para los grupos II y III, respectivamente (p=0,05). Un solo paciente del protocolo III hizo un tercer RA (2,7 %).

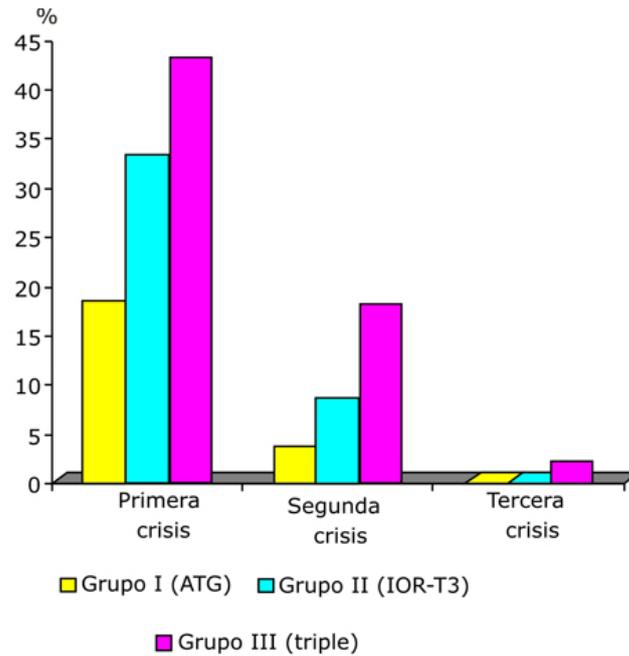


Fig. 1. Incidencia de rechazo agudo según protocolo inmunosupresor.

La clasificación de los RA en la primera crisis mostró que en el protocolo I, el 60,0 % era IA y el 40,0 %, sospechoso de rechazo (SR), a diferencia de los protocolos II y III donde el 46,7 y el 26,3 %, respectivamente, eran de mayor importancia. Así el grupo II mostró en 20,0 % de RA tipo IB y IIA, más el 6,7 % fue IIB. En la terapia triple hubo 10,5 % de RA clasificado como IB y IIA, con 5,3 % de IIB. Estas últimas clasificaciones nunca fueron vistas en los pacientes tratados con AcP.

La segunda crisis de RA predominó en el grupo tratado sin moléculas biológicas. De las 8 segundas crisis de este protocolo, el 50,0 % era catalogado como IIA y el resto SR, IA, IB y IIB (un paciente en cada tipo). Los casos tratados con AcM en segunda crisis de RA, el 75,0 % era IIA y 25,0 %, IIB. El único caso que hizo una segunda crisis de RA en el grupo con AcP, se catalogó como IA.

No hubo fallecidos en los 116 trasplantes estudiados. Las pérdidas de injertos fueron observadas en los protocolos II y III. Los 27 pacientes con AcP, pese a los RA que presentaron, llegaron al año con el órgano funcional. De los 45 pacientes tratados con AcM, 10 (22,2 %) perdieron el injerto; 6 por RA, 3 porque fueron riñones nunca funcionantes (RNF) y 1 por un rechazo crónico (RC). De los 44 pacientes del protocolo triple, 9 perdieron la función (20,5 %), de ellos 4 fueron RNF (44,4 %), 3 por RC (33,3 %) y 2 (22,2 %) por RA.

DISCUSIÓN

En el Instituto de Nefrología (INEF) se utilizan con mucha mayor frecuencia las terapias de inducción con moléculas biológicas, algo que viene realizándose desde inicios de los años 90, cuando se logra aislar en Cuba el AcM anti CD-3 murino.

En el INEF se realizan los trasplantes con las isquemias frías más prolongadas de los diferentes grupos del país, por los pacientes que vienen de otras regiones, de

provincias relativamente distantes, para trasplante y tratamos de evitar el efecto negativo de la isquemia más prolongada utilizando con gran frecuencia las terapias biológicas.^{4,8} Muchos autores recomiendan esta misma estrategia para TR cuando el tiempo de isquemia fría se prolonga, evitando menor función retardada del injerto, menor síndrome de isquemia reperfusión y menos RA.⁹ Los AcP, sin embargo, se comenzaron a utilizar en el INEF después de más de 10 años con experiencia en el uso de los AcM. Por la relación costo eficacia los utilizamos sobre todo en segundos TR o en aquellos pacientes con condicionales que le imprimen un riesgo, el cual pudiéramos atenuar al emplearlos. Un caso de riesgo sería por ejemplo los órganos provenientes de AVE-H, donde todo el disturbio hormonal y los trastornos hemodinámicos, más frecuentes que en el TCE, propician mayor grado de síndrome de isquemia reperfusión y de retardo de la función renal.⁴

Otros grupos en el mundo utilizan el AcP cuando el donante es de edad avanzada, sobre todo por encima de los 65 años, ya que está bien demostrada la influencia negativa, por los daños ateroscleróticos, que tienen drogas como la CyA, FK-506, entre otras.¹⁰ En nuestra serie no se encontraron diferencias respecto a la edad del donante ya que en el programa cubano los donantes raras veces sobrepasan los 65 años y por encima de 50 también son relativamente escasos.¹¹

Reservamos la ATG para pacientes que aunque no estuvieran en el caso de los retrasplantes, sí se hallaran clasificados con más de 50 % de anticuerpos preformados anti HLA o en algunos en los que se dieran ambas condicionales. Estudios tan importantes como los realizados por *Opelz* demuestran su gran utilidad en casos con elevado título anticorpal.¹²

En la serie se observaron escasas compatibilidades donante-receptor, Esto ocurre por la imposibilidad de encontrar receptores afines en un relativo pequeño grupo de pacientes aptos, si se tiene en cuenta la población cubana y la prevalencia en diálisis.¹¹ No obstante, los que compartían 2 y 3 compatibilidades donante-receptor, no fueron trasplantados con moléculas biológicas. Tanto los AcP como los AcM fueron empleados a casos con 0 y 1 compatibilidad en casi la totalidad de los pacientes, tratando así de garantizar mejor supervivencia del injerto. El efecto positivo de la compatibilidad no ha tenido impacto en la supervivencia del injerto en nuestro medio, algo ya reportado en estudios realizados por el INEF, lo contrario si ha sido significativo cuando se analiza el porcentaje de anticuerpos anti HLA.¹³ Por estas razones, preferimos utilizar la ATG en pacientes con más del 50 % de anticuerpos si no es que tenían otras condicionales que pudieran también predisponer a menores supervivencias del injerto (re TR y/o AVE-H en el donante). No obstante, muchos de los pacientes en triple terapia con CyA, tenían bajo grado de compatibilidad, aunque mucho menos que en los casos tratados con moléculas biológicas. Para este protocolo evitamos tener otros factores de riesgo como serían los re TR o los hipersensibilizados.

El uso de los AcP fue por 2 sem, algo discutido actualmente, ya que las tendencias son a ir disminuyendo los días de empleo. La mayor parte de los autores recomiendan entre 10 y 14 d.¹⁴ Otros autores preconizan el uso en bolo o monoterapia, aunque a dosis superiores.^{15,16} Por lo general, los pacientes en estos protocolos tienen condicionales que los distingue y favorece si los comparamos con pacientes tratados en nuestro medio, como sería por ejemplo el uso en TR con donante vivo, donde sin dudas el mejor grado de compatibilidad o la menor isquemia fría también favorecen los resultados, si se compara con aquellos protocolos en los que se induce por 10 a 14 d a pacientes en TR con donantes cadáver o con mayores isquemias.⁴

Al comparar las reacciones colaterales de estos 2 protocolos de moléculas biológicas, es muy evidente que los AcP producen mucho menos signos y síntomas, algo evidente en este estudio y en todos los reportes internacionales.^{15,17} Algunos autores reportan flebitis frecuente por el uso en vena periférica, nosotros siempre lo administramos por un abordaje venoso profundo, teniendo en cuenta que también por esa vía administramos el antiviral profiláctico en los primeros 14 d. En la serie, sólo un porcentaje muy bajo de los pacientes presentó fiebre, algunos rash, escalofríos y artralgias, pero en sentido general fueron muy bien tolerados, lo que coincide totalmente con los reportes internacionales.¹⁷ En contrapartida, los AcM sí ocasionan muchos síntomas, algo bien avalado tanto por estudios internacionales como nacionales. El síndrome de hipercitocinemia que producen por la ruptura linfocitaria y el reconocimiento de la proteína murina, es el responsable de desencadenar todo este conjunto de signos y síntomas como la fiebre elevada, los escalofríos, las diarreas y el síndrome adénico, entre otros.^{15,18,19}

Luego del TR, los casos tratados con AcP mostraron una evidente mejor función renal al mes, respecto a los otros 2 protocolos empleados. Al comparar el uso de CyA desde antes del TR en la terapia triple, es comprensible que esta droga presora sea causante de disminución de la filtración glomerular.²⁰ La hipótesis nuestra, para explicar porqué los casos tratados con AcM exhibieron al mes también creatininas superiores a los que recibieron AcP, es que en este grupo se presentó más NTA pos TR (24,4 % vs. 11,1 %), con el consiguiente mayor número de hemodiálisis, no exentas de episodios de hipotensión arterial y trastornos hemodinámicos que perpetúan más dicha hipotensión, además de que casi la mitad de ellos hizo diarreas como reacción colateral, un fenómeno de impacto negativo para un riñón denervado y sobre todo en su primer mes pos TR.

Como se muestra en toda la literatura consultada, los casos tratados con terapias biológicas de inducción tienen menos incidencia de RA, es de aparición más tardía y responden mejor a los pulsos esteroideos. Así por ejemplo, en 492 casos tratados en Portugal específicamente con ATG, la incidencia del RA fue de 23,6 %, con mejor supervivencia a corto y largo plazos respecto a los demás protocolos empleados, incluso contra AcM.²¹⁻²³ Lo mismo ocurre si se compara la incidencia de segundas crisis de RA, que resulta menor en las terapias biológicas y más tardía, dentro de ellas la mejor supervivencia para la ATG. Probablemente, el bajo número total de pacientes entre los 3 protocolos (116), es la razón de no tener incidencias de terceras crisis y en este caso la presentó un sólo paciente en protocolo triple.

Al analizar la clasificación de Banft en las BR, podemos constatar, como reportan los expertos, que el tratamiento con ATG expone a histologías de menor daño en la clasificación, así por ejemplo en nuestra serie todos los RA fueron o sospecha o IA, no se reportó otro tipo. Casi la mitad de los casos tratados con AcM, sí expresaron clasificaciones de mayor envergadura, desde el IB al IIB. Con la terapia triple, al igual que con el uso de AcP, estuvieron prácticamente clasificados casi todos los RA como sospechoso o IA; en la segunda crisis, el impacto histológico de esta reacción inmunológica evidenció mayor severidad, algo totalmente concordante con los estudios internacionales y nacionales.^{24,25}

En nuestra serie no ocurrieron defunciones, recordamos que fueron excluidos los pacientes que luego del trasplante sufrieron complicaciones quirúrgicas, cardíacas, cerebrales, vasculares y otras ajenas a los protocolos utilizados. Con los casos seguidos en los 3 protocolos, el triple y el de AcM pierden una quinta parte de los mismos antes del año. En el protocolo con AcM se halló más RA como causa de pérdida del injerto, sospechamos que sea porque al compararlo con el protocolo triple, tenía menor compatibilidad HLA. Lo contrario ocurre al comparar el riñón nunca funcional, resulta evidente que en terapias con CyA este fenómeno es más

reportado, al igual que la pérdida antes del año por rechazo crónico, donde un tercio de los casos que no llegan al año en este protocolo pierden la función renal.^{4,19}

Es evidente en nuestro estudio, que el grupo tratado con ATG no tiene pérdidas en el primer año pos TR. Prácticamente todos los reportes internacionales avalan en este aspecto la superioridad de la ATG sobre un AcM anti CD-3 murino y los protocolos triples con CyA, AZ y esteroides.²¹⁻²³ Pensamos que nuestro resultado se deba, en primer lugar, a que es una muestra pequeña de 27 pacientes y en segundo lugar, a que a estos enfermos (en más de la mitad de los casos eran segundos TR), se les realizó *cross match* con suero fresco previo al TR, buscando, sin duda, más fiabilidad, porque estábamos comparando *cross match* de sueros a mes y medio y el del mismo día del TR.

Se concluye que la terapia inmunosupresora de inducción con ATG ofrece mejores resultados, menos retardo de la función renal, menos crisis de RA y, por tanto, mayor supervivencia, pese a ser utilizada en pacientes de riesgo inmunológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Webster AC, Pankhurst, Rinaldi F, Chapman JR, Craig JC. Monoclonal and polyclonal antibody therapy for treating acute rejection in kidney transplant recipient; a systemic review of randomized trial data. *Transplantation*. 2006;81(7):953-65.
2. Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Iwasaki Y, Cerili GJ. The use of heterologous antithymoid agents in canine renal and liver homotransplantations and in human renal homotransplantations. *Surg Gynecol Obstet*. 1967;124(2):301-8.
3. Muller TF. Mechanism of action of Thymoglobulin. *Transplantation*. 2007;84(11S).
4. Lange H, Muller TF, Ebel H, Kaden J, Strobelt V, Müller TF, et al. Immediate and long-term results of ATG induction therapy for delayed graft function compared to conventional therapy for immediate graft function. *Transpl Int*. 1999;12(1):2-9.
5. Brennan DC, Flavin K, Lowell JA, Kirkman R, Daller JA, Lake KD, et al. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantations*. 1999;67(7):1011-8.
6. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet*. 1993;342:1514-6.
7. Cockfiel SM, Preiksaitis JK, Jewell LD, Parfrey NA. Post-transplant lymphoproliferative disorder in renal allograft recipients. Clinical experience and risk factor analysis in a single centre. *Transplantation*. 1993;56(1):88-96.
8. Mármol A, Herrera R. Organ Procurement and Renal transplantation in Cuba, 1994. *Transplantation Proceeding*. 1996;28(6):3358.

9. Opelz G. Evaluation of immunosuppressive induction regimens in renal transplantation. *Transplant Proc.* 1998; 30: 4029.
10. Zeir M, Dohler B, Opelz G, Jager KJ, Charro F, Ebel H, et al. The effect of donor gender on graft survival. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2570.
11. Mármol A. Estudio comparativo entre el modelo español de trasplante renal y el cubano, 2005-06. *Rev Esp Traspl.* 2007; 16(4): 246-55.
12. Opelz G. Five-year results of renal transplantation in highly sensitized recipients. Collaborative Transplant Study. *Transpl Int.* 1996; 9(Suppl 1): S16.
13. Moreno D, Mármol A. Compatibilidad HLA, anticuerpos linfocitotóxicos y rechazo en el trasplante renal. *Rev Esp Nefrol.* 1999; 19(6): 567-68.
14. Bock HA, Gallati H, Zurcher RM, Kaden J, Strobelt V, May G, et al. A randomized prospective trial of prophylactic immunosuppression with ATG-Fresenius versus OKT3 after renal transplantation. *Transplantation.* 1995; 59: 830.
15. Rowinski W, Samsel R, Chmuara A, Wlodarczyk Z, Wyzgal J, Cieciora T, et al. ATG-Fresenius bolus therapy in prophylaxis after renal transplantation, early results. *Transplantation.* 1999; 67(9): S622.
16. Kaden J. Eleven years intraoperative ATG bolus. A list of successes. *Ann Transplant.* 2002; 7: 4.
17. Rahman G, Hardy M, Cohen D. Administration of equine anti-thymocyte globulin via peripheral vein in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2000; 69(9): 1958-60.
18. Herrera R, Enamorado A. Uso del IOR T-3 en la inducción del trasplante renal. *Rev Esp Trasp.* 1994; 3(1): 44.
19. Delgado A. Tratamiento de la crisis aguda del rechazo corticorresistente. *Rev Esp Trasp.* 1993; 4(4).
20. Flechner SM, Kurian SM, Solez K, Johnson CP, Cole E, Naimark D, et al. De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am J Transplant.* 2004; 4: 1776-85.
21. Martins L, Fonseca M, Almeida AC, Henriques L, Sarmiento AM, Cabrita A, et al. Immunosuppression with Antithymocyte Globulin in Renal Transplantation: better long-term graft survival. *Transplant Proc.* 2005; 37: 2755-8.
22. Sidhu M, Nayak K, Subhramanyam S, Sankar A. Polyclonal antibodies in renal transplantation. *Trasplant Proc.* 2007; 39: 766-72.
23. Brennan D, John A, Kathleen D, Pharm D, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1967-77.
24. Seron D, Moreso F. Protocol biopsies in renal transplantation: prognostic value of structural monitoring. *Kidney Int.* 2007; 72(6): 690-7.

25. Pérez A, Mármol A, Pérez de Prado J, Parodis Y, Molina S, Gómez-Barry H, et al. La biopsia renal en el trasplante renal. Análisis de los resultados en 5 años de trabajo en el Instituto de Nefrología. Rev Cubana Med. 2005;44(5-6).

Recibido: 27 de mayo de 2009.

Aprobado: 18 de julio de 2009.

Dr. *Alexander Mármol Söhnora*. Instituto Nacional de Nefrología, Ave. 26 y Rancho Boyeros, municipio Plaza de La Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba. Apto. postal 6358, Código postal 10600. Correo electrónico: alex.marmol@infomed.sld.cu