



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA
“COMPARACIÓN ENTRE MONODOSIS Y DOSIS DOBLE DE BASILIXIMAB EN
LA PRESENTACIÓN DE RECHAZO AGUDO Y SUPERVIVENCIA A 1 AÑO”

HÉCTOR ROJAS GONZÁLEZ

DIRECTOR DE TESIS
DR. JAIME ANTONIO BORJAS GARCÍA

DIRECTOR METODOLÓGICO
DR. MARCO ULISES MARTINEZ MARTINEZ

Mayo 2018

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA

TÍTULO DE TESIS
COMPARACIÓN ENTRE MONODOSIS Y DOSIS DOBLE DE BASILIXIMAB EN
LA PRESENTACIÓN DE RECHAZO AGUDO Y SUPERVIVENCIA A 1 AÑO

PRESENTA
HÉCTOR ROJAS GONZÁLEZ

Firmas

Director de Tesis M. en SP JAIME ANTONIO BORJAS GARCÍA	
Director Metodológico M. en C. MARCO ULISES MARTÍNEZ MARTÍNEZ	

Sinodales	
DR. FRANCISCO GERARDO ALFARO ABUNDIS	
DR FRANCISCO ARANDA VERASTEGUI	
DR. JOSE ALEJANDRO CHEVAILE RAMOS	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dr. José Alejandro Chevaile Ramos Coordinador de la Especialidad en Nefrología



RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El antagonista del receptor de Interleucina 2 (Basiliximab) ha sido aprobado para uso como preventivo de rechazo renal agudo. La dosis recomendada por el fabricante se basa en el régimen 20 mg previo al trasplante renal y 20 mg el día cuatro posterior al trasplante renal. Estudios observacionales y de farmacocinética han demostrado que una dosis de 20 mg, aplicada previo al trasplante, ofrece las mismas ventajas a la dosis estándar, en la prevención de rechazo agudo y retardo en la función del injerto en receptores con riesgo inmunológico intermedio-bajo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ante la escasa evidencia del uso de monodosis de Basiliximab, se realizó un estudio retrospectivo casos y controles en 44 receptores de trasplante renal de donador vivo en el que se comparó la frecuencia de rechazo agudo y retardo en la función del injerto, en receptores que recibieron terapia de inducción con la dosis estándar de Basiliximab (14 pacientes), y receptores que recibieron monodosis de 20 mg de Basiliximab (30 pacientes), en un periodo de seguimiento de doce meses posterior al trasplante.

RESULTADOS

Los pacientes no mostraron diferencia estadísticamente significativa en las características clínicas basales y riesgo inmunológico. Se presentaron tres episodios de rechazo agudo comprobado por biopsia renal, dos (6.7%) en el grupo de monodosis y un episodio en el grupo de dosis doble (7.1%) $p= 1$. La presentación de retardo en la función del injerto se presentó en un paciente en el grupo de monodosis (3.3%) y dos eventos en grupo de dosis doble (14.3%) no alcanzando diferencia estadística significativa. $p=0.484$.

CONCLUSIONES

La frecuencia de rechazo agudo y retardo en la función del injerto fue similar en ambos grupos de tratamiento

Es necesaria la realización de un estudio prospectivo y aleatorizado para determinar la dosis óptima en esta población de pacientes.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Nefrología

DEDICATORIAS

Ana Rebeca y Héctor...



AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme la oportunidad de seguir alcanzando las cimas en esta montaña llamada vida.

A mi esposa Liliana por su paciencia, amor y esfuerzo en el día a día.

A mis padres Victoria y Héctor por formarme y darme las herramientas para convertirme en lo que soy.

A mis asesores de tesis por su disponibilidad y consejos para la realización de este trabajo

A mis maestros; Dr. Chevaile, Dr. Borjas, Dr. Aranda, Dr. Alfaro y Dr. Galla por su tutoría, consejos, ejemplo, apoyo y amistad.

Al Hospital Central, quien ha sido mi casa y templo de enseñanza estos últimos once años de mi vida.

A mis pacientes por permitirme aprender de ellos y enseñarme el significado de la empatía.

A mi hermana Brenda por su ayuda en la edición del trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	II
AGRADECIMIENTOS	III
ANTECEDENTES.	1
JUSTIFICACIÓN.	9
HIPÓTESIS.	10
OBJETIVOS.	11
SUJETOS Y MÉTODOS.	12
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	16
ÉTICA.....	18
RESULTADOS.	19
DISCUSIÓN.	25
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.	27
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFÍA.	29
ANEXOS.	33

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 ESTUDIOS MONODOSIS BASILIXIMAB.....	7
Tabla 2 RIESGO INMUNOLÓGICO	12
Tabla 3 VARIABLES	15
Tabla 4 CARACTERÍSTICAS BASALES.	20
Tabla 5 CARACTERÍSTICAS DE LOS DONADORES.....	21
Tabla 6 COMPLICACIONES DURANTE EL SEGUIMIENTO.	24

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Grafica 1 Concentración sérica de Basiliximab posterior al trasplante renal.....	2
Grafico 2 Curva de Kaplan-Mayer con las probabilidades de rechazo agudo.....	22
Grafica 3 Tasa de filtración glomerular durante el seguimiento.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

C_{max}: Media de la concentración plasmática máxima

BSX: Basiliximab

DF: Donador fallecido

DS: Dosis estándar

DVR: Donador vivo relacionado

DVNR: Donador vivo no relacionado

FDA: Food and Drug Administration

FRnL: Función renal normal

HLA: Complejo mayor de histocompatibilidad

IL-2: Interleucina 2

IL2-R α : Receptor de interleucina 2 alfa

MD: Monodosis

NCI: Nefropatía crónica del injerto

Ni: No inducción

PRA: Panel reactivo de anticuerpos

RA: Rechazo agudo

RCeIA: Rechazo celular agudo

RFI: Retardo en la función del injerto

RHum: Rechazo humoral

RR: Riesgo relativo

TR: Trasplante renal

LISTA DE DEFINICIONES

Anticuerpo monoclonal: Es un anticuerpo homogéneo producido por una célula híbrida producto de la fusión de un clon de linfocitos B descendiente de una sola y única célula madre y una célula plasmática tumoral.

Isquemia fría: Intervalo transcurrido, en horas, entre la perfusión del órgano, con la solución de la preservación fría a 4° C, y el desclampaje arterial en el receptor. El tiempo de isquemia fría prolongada superior a 24 horas se asocia a un riesgo incrementado de la disfunción precoz del injerto.

Nefropatía crónica del injerto: Deterioro lento y progresivo de la función renal. Habitualmente se acompaña de proteinuria de grado variable e hipertensión.

Rechazo renal agudo: Deterioro agudo en la función del injerto asociado con cambios patológicos específicos en el injerto.

Rechazo celular agudo: Rechazo renal agudo caracterizado por infiltración de linfocitos en los túbulos, intersticio, y en algunos casos la íntima arterial.

Rechazo mediado por anticuerpos: Rechazo renal agudo en el que hay evidencia morfológica de daño agudo mediado por anticuerpos; como depósitos de C4d

Riesgo inmunológico: Capacidad del huésped en montar una respuesta inmune celular o humoral a estímulos externos como lo sería el injerto.

Terapia de inducción: Es la terapia basada en la inmunosupresión intensa administrada al momento del trasplante renal para reducir el riesgo de rechazo agudo del injerto.

ANTECEDENTES.

El rechazo agudo (RA) es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía crónica del injerto (NCI) y reduce de forma significativa la sobrevida del injerto y del paciente a largo plazo.¹ El uso de medicamentos inmunosupresores ha reducido la incidencia de RA y la aparición de NCI, aunque éstos pueden también contribuir a la disfunción del injerto y se asocian con incremento del riesgo cardiovascular, infecciones y malignidad afectando la sobrevida del injerto y del paciente a largo plazo².

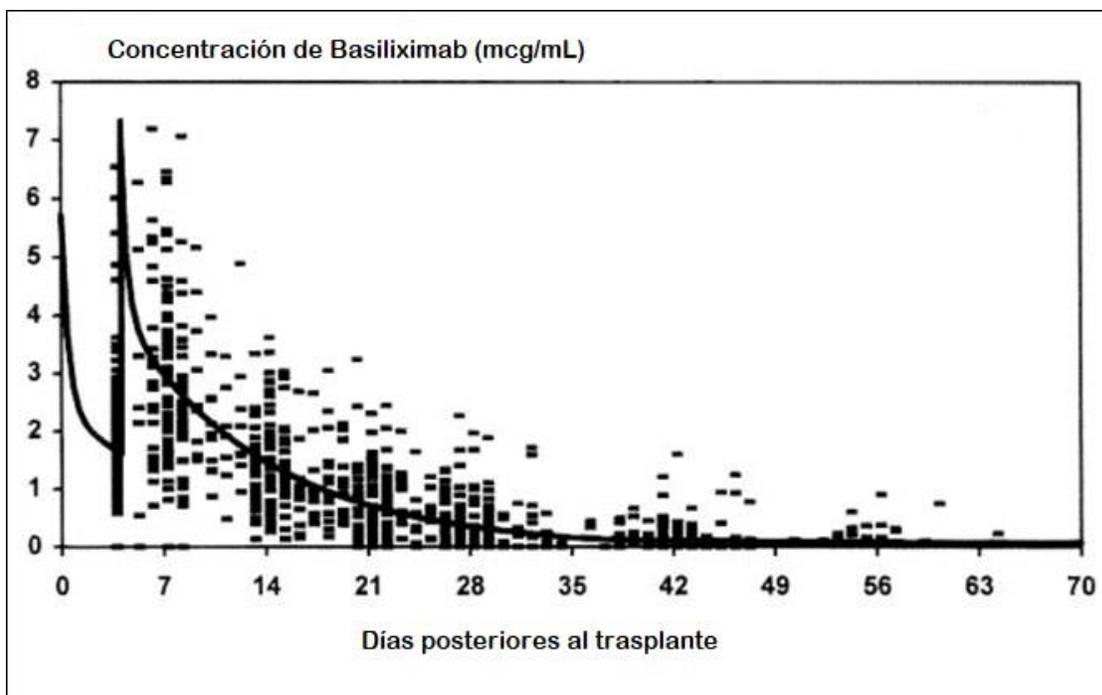
La utilidad de la terapia de inducción es proveer una intensa inmunosupresión en el periodo post trasplante inmediato cuando el riesgo de rechazo es mayor. La terapia de inducción permite a la vez reducir la dosis de otros agentes inmunosupresores, minimizando algunos efectos adversos³.

El uso de anticuerpos mono o policlonales en el periodo perioperatorio (terapia de inducción) de pacientes sometidos a trasplante renal (TR), se ha asociado a una notable reducción en episodios de RA impactando significativamente en la sobrevida del injerto y del paciente.^{4,5} Basiliximab (Simulect[®] Novartis Pharmaceutical Corp) (BSX) es uno de los anticuerpos monoclonales más utilizados en trasplante renal, aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en 1999 para la prevención de RA en pacientes de TR en combinación con ciclosporina y prednisona⁶. Es un anticuerpo quimérico monoclonal en el que las cadenas pesadas y ligeras de la región constante provienen de una inmunoglobulina humana y las regiones variables son obtenidas de un anticuerpo murino, (80% humanizado).

La interleucina 2 (IL-2) tiene un papel crítico en la activación y proliferación de los Linfocitos T. El receptor de IL-2 se expresa de forma exclusiva en Linfocitos T pre activados, se encuentra conformado por 3 cadenas; la cadena α (CD25) de 55 kD, cadena β (CD122) de 75kD y cadena γ (CD132) de 64kD. BSX se une de forma competitiva a la cadena α del receptor de IL-2, logrando la inhibición de la activación dependiente de IL-2 del Linfocito T en un episodio de rechazo agudo, con la bondad de tener nulo efecto en otras células inmunes no involucradas en la

cascada de rechazo. BSX también se une a monocitos/macrófagos. El epítipo específico en IL2-R α son siete aminoácidos en cordón E-R-I-Y-H-F-V en la posición 116-122 en el dominio extracelular de la cadena α .⁷ BSX también inhibe la proliferación dependiente de IL-15 de los linfocitos T en el receptor de trasplante renal, pero no inhibe la vía de proliferación de linfocitos T dependiente de IL-7.

La saturación completa del IL2-R α en linfocitos T circulantes es mantenida con concentraciones séricas de BSX mayores a 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ por al menos 4-6 semanas después de la administración de 20 mg el día 0 y 20 mg el día 4,⁸ logrando reducir el porcentaje de linfocitos T que expresan IL-2R α en pacientes receptores de TR con valores previos al tratamiento de 18-44% a menos del 3% después de la saturación del receptor.⁹ De forma selectiva suprime sub poblaciones de linfocitos T CD3+, CD4+ en las que se exprese IL-2R α , no así otras sub poblaciones de linfocitos T, evitando la mielo supresión. Cuando las concentraciones séricas de BSX caen por debajo de 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ el número de linfocitos T que expresan el antígeno CD25 regresan a niveles previos a la terapia en 1 a 2 semanas.



Gráfica 1 Concentración sérica de Basiliximab posterior al TR. *Transplantation*. 1999 15 68(9):1288-94

FARMACOCINÉTICA.

Las propiedades farmacocinéticas en pacientes adultos; posterior a la administración de una dosis única de 20 mg en infusión intravenosa durante 30 minutos, la media de la concentración plasmática máxima (**C_{max}**) de BSX medido por ELISA es de 7.1µg/mL.¹⁰(ver gráfico 1). En un estudio de 11 pacientes Japoneses la C_{max} oscilo entre 5.2 y 8.7 µg/mL después de la primera dosis de 20mg en el día cero, y de 6.9 a 13.1 µg/mL posterior a la segunda dosis de 20 mg en el día 4¹¹. El volumen de distribución es de 8.6L¹⁰, siendo mayor al volumen plasmático, lo cual indica una distribución fuera del sistema circulatorio. La distribución de BSX en otros compartimentos no ha sido del todo estudiada. El aclaramiento corporal total es de 41 mL/h y posee una vida media de 7.2 días. En adultos el aclaramiento no se ve influenciado por el peso corporal, género, raza o alguna otra situación clínica relevante.

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS

Aunque BSX es una inmunoglobulina y no es esperada la presencia de interacciones metabólicas con otras drogas, el uso concomitante del esquema habitual de inmunosupresión compuesto por micofenolato, esteroides e inhibidor de calcineurina, redujo de forma significativa el volumen de distribución (8.0 vs 6.2L) y el aclaramiento (36.7 vs 18.3mL/h), con un incremento de la vida media (7.4 a 11.5 días) con un incremento de la saturación de IL-2Rα (36 a 59 días).¹² La interacción con inhibidores de la calcineurina (Ciclosporina y Tacrolimus) también ha sido motivo de estudio, se tiene la hipótesis de que estas interacciones son secundarias a la alteración de citocromos inducida por la inhibición de IL2R, aunque el mecanismo preciso de interacción no es claro.¹³

EFICIENCIA DE BASILIXIMAB

Los estudios de eficiencia de BSX con triple esquema de inmunosupresión determinan la presencia de rechazo agudo comprobado por biopsia, los más destacados es el de Lawen et al¹⁴ en el que se compara contra placebo en un modelo prospectivo aleatorizado doble ciego, la incidencia de RA en 123 pacientes caucásicos sometidos a primer trasplante renal, en su mayoría (72%) de donador fallecido, con PRA (Panel reactivo de anticuerpos) menor al 2.7%, con aproximadamente quince horas de isquemia fría, la inmunosupresión concomitante fue en base a ciclosporina, micofenolato y esteroides. La incidencia a cuatro semanas de rechazo agudo en el grupo de estudio fue de tres pacientes (5.1%), comparado con diez pacientes (15.6%) $p=0.08$ del grupo control, la incidencia de RFI (Retardo en la función del injerto) fue ligeramente menor en el grupo BSX (15.3%) vs (23.4%) aunque no estadísticamente significativa ($p=0.267$). El otro estudio de importancia es el de Ponticelli et al¹⁵ con un estudio multicéntrico, aleatorizado placebo con una muestra de 340 pacientes en su mayoría de donador fallecido (83%), con PRA promedio de 1.6%, con un tiempo de isquemia fría de 15 horas en ambas cohortes, la incidencia de RA en el lapso de seis meses fue inferior en el grupo BSX (20.8%) vs (34.9%) en el grupo placebo ($p=0.005$), no hubo diferencia estadísticamente significativa en la gravedad del rechazo, ni en la función renal durante el seguimiento. Es importante mencionar que la terapia inmunosupresora en estos estudios es con ciclosporina y azatioprina. Hay un análisis retrospectivo por Leonardi y cols¹⁶ donde analizan el uso de BSX en 51 pacientes vs 46 pacientes sin inducción asociados con doble esquema en base a tacrolimus y esteroides, con una significativa reducción en la incidencia de RA en los primeros tres meses en el grupo BSX (2% vs 17% $p<0.01$).

En el año 2010, Cochrane Colls¹⁷ publicó un meta análisis con los estudios controlados aleatorizados, comparando la eficiencia de la inducción con BSX comparada con placebo, la incidencia de RA comprobado con biopsia renal fue 30% más bajo en los pacientes tratados con BSX (1 año RR 0.72 95% IC 0.64-0.81) con una reducción en la pérdida del injerto a un año (RR 0.75, 95% IC 0.62-

0.90). Estos datos son en poblaciones de bajo riesgo inmunológico, (primer trasplante 72%) convirtiéndolo en el tratamiento de primera línea como terapia de inducción en pacientes con bajo riesgo inmunológico.¹⁸ Es importante hacer énfasis en el tipo de terapia de mantenimiento en estos estudios, considerando que los estudios en su mayoría son de la década de los noventa y principios del año 2000, en esta época los esquemas de mantenimiento eran conformados con ciclosporina (en el 87% de los casos), únicamente 50% recibían ácido micofenólico, el 28% utilizaba azatioprina, además el 22% utilizaron doble esquema (inhibidor de calcineurina-esteroides) en lugar del triple esquema utilizado actualmente, en el que ciclosporina ha sido remplazada por tacrolimus como inhibidor de calcineurina de elección, después de reportes de menor incidencia de rechazo con tacrolimus,¹⁹ el uso de azatioprina también ha sido remplazado por ácido micofenólico por el mismo motivo.²⁰ Estos cambios pudieran explicar la marcada disminución de la incidencia de RA a un año de 50% a principios de la década de los noventa a 10-15% actualmente. No hay en estos momentos grandes estudios clínicos aleatorizados que examinen el efecto de BSX con el esquema actual de mantenimiento. La evidencia actual se basa en un estudio retrospectivo del registro de trasplantes de EUA realizados entre 2000-2008, en el que la incidencia de RA en el primer año fue de 11.6% con inducción con BSX contra 13 % en el grupo sin inducción, aunque la diferencia estadística es significativa la relevancia clínica de esta diferencia es cuestionable, particularmente a consecuencia de que la inducción con BSX no mejora la sobrevida del paciente ni del injerto a largo plazo.²¹

MONODOSIS DE BASILIXIMAB

La dosis recomendada de BSX es de dos dosis de 20 mg; la primera dosis dos horas previas al trasplante y la segunda cuatro días posteriores al trasplante.¹⁰ Este protocolo satura el receptor de IL-2 por al menos 45 días. El costo de este esquema es de aproximadamente 50,471.00 \$MXN.²²

La opción al uso de monodosis surge de los datos del estudio de farmacocinética realizado por Kovarik y colaboradores²³ en búsqueda de la dosis con mejor tolerabilidad y eficiencia en receptores de trasplante renal de donador fallecido,

por medio de mediciones del anticuerpo y la saturación del receptor de IL-2, encontraron supresión completa de Células T CD25+ con dosis de 20 mg con una duración del efecto por 20 ± 7 días a diferencia de 37 ± 17 días con la dosis estándar de 40 mg. Esto dio pie a la realización de estudios con monodosis en pacientes con riesgo intermedio-bajo.

La evidencia del esquema en monodosis inicia con el estudio de I Matl et al²⁴ donde se aleatorizaron 102 pacientes a recibir la dosis establecida por el fabricante y 100 pacientes con monodosis de 40 mg 24 horas posteriores al trasplante, en pacientes con donador fallecido y PRA menor a 80%, confiriéndoles riesgo intermedio, ambos grupos usaron triple esquema con ciclosporina, azatioprina, esteroides, la incidencia de rechazo agudo a seis meses en ambos grupos fue similar; 22.5% con la dosis habitual y 17.7% con la monodosis ($p=0.585$). Este estudio confirma la posibilidad del uso de monodosis incluso posterior al trasplante renal. Años después K. Bernarde et al²⁵ compararon de forma retrospectiva en 104 pacientes de donación fallecida, el uso de 20mg de BSX en monodosis (35 pacientes) contra la dosis recomendada por el fabricante, y un grupo sin terapia de inducción. La terapia de mantenimiento utilizada fue ciclosporina, micofenolato, prednisolona. La incidencia de rechazo agudo comprobado por biopsia a seis y doce meses fue similar en las tres cohortes. En 2006 Baquero et al²⁶ publican su experiencia al aleatorizar 52 pacientes de donador vivo, no HLA idénticos, de los que 25 % de los pacientes fueron de donador no relacionado, a recibir la dosis recomendada por el fabricante (32 pacientes) vs monodosis de 20 mg, dos horas previas al TR, la terapia de mantenimiento en su mayoría con ciclosporina (cuatro pacientes con tacrolimus, tres en el grupo de dosis habitual y uno en el grupo monodosis) reportando una incidencia de rechazo clínico similar en ambos grupos; siete pacientes (21.2%) en la dosis estándar vs cuatro (20%) en los que recibieron monodosis, concluyendo en la viabilidad del uso de monodosis. Otro estudio más reciente realizado por Yao X et al²⁷ en 33 pacientes con donante a corazón parado, con PRA 4.1%, recibieron monodosis de 20 mg de BSX, con la premisa de obtener resultados similares al estudio de monodosis de I Matl et al²⁴ (monodosis de 40 mg), en población China,

la incidencia de rechazo a los doce meses se documentó en tres pacientes (9.1%) los cuales requirieron ser tratados con timoglobulina y ciclofosfamida con posterior recuperación de la función renal. Finalmente se puede referenciar el estudio observacional realizado por Cunningham²⁸ et al con 191 pacientes de donador fallecido y donador vivo, con PRA menor al 10%, en los que se administró únicamente 20 mg de BSX previo al TR, comparados con 569 pacientes con dosis habitual de BSX de características similares, la terapia de mantenimiento estuvo basada en tacrolimus, micofenolato y prednisona. La incidencia de rechazo celular agudo a doce meses fue de 3% en grupo monodosis y 6% en el de dosis habitual, la sobrevida del injerto y paciente fue similar en ambas cohortes, en el estudio se evitaron 191 dosis que represento un ahorro de 650,702 \$US.

	Pacientes	Grupos	Diseño	Incidencia de rechazo	Pérdida del injerto	Muerte	Terapia mantenimiento
Matl I ²⁴	Rep. Checa. DF	MD40mg= 100 DS=102	Prospectivo aleatorizado	DS=22 (21.6%) MD=18 (18%) NS	DS=5 (4.9%) MD=6 (6%)	DS=9 (8.8%) MD=8(8%)	CsA, AZT,PDN
Bernarde ²⁵	Letonia. DF	MD20 mg= 34 DS= 35 Ni= 35	Retrospectivo	RA 12 meses DS=8 (22.86%) MD=8 (23.5%) Ni=9 (25.7%)	Sobrevida 12m DS=35(100 %) MD=33(97.6 %) Ni=30(85.7 %)	Sobrevida 12m DS=34(97.3 %) MD=34(100 %) Ni=35 (100%)	CsA, MMF,PDN
Baquero ²⁶	Rep. Dominicana DVR 69% DVNR 31%	DS=32 MD=20	Prospectivo aleatorizado	DS= 7 (21.8%) MD= 4 (20%)	Sobrevida 12 m DS=93% MD=95%	DS=2 (6%) MD=1 (5%)	CsA, TAC (5%) MMF, PDN
Yao X ²⁷	China Corazón parado PRA < 4%	MD=33	Retrospectivo	12 meses MD= 3 (9.1%)	RFI= 10 (30.3%) 1 sangrado V. renal infección	1 G. Barre FRnL	CsA, TAC (no esp) MMF PDN
Cunningham ²⁸	EUA PRA<10% DF 53% MD 60% DS 2TR 15% MD 21% DS	MD=191 DS=569	Observacional	12 meses RCeIA MD=3% DS=6% RHum MD 15% DS 16%	MD=86% DS=83% (p=0.2)	Sobrevida 92% ambos grupos (p=0.6)	TAC,MMF,PDN

Tabla 1 **ESTUDIOS MONODOSIS BASILIXIMAB.** DF Donador Fallecido, MD Monodosis, DS Dosis estándar, RA rechazo agudo, Ni No inducción, FRnL Función renal normal, RCeIA Rechazo celular agudo, RHum Rechazo humoral.



Con la evidencia descrita en su mayoría conformada por estudios observacionales exceptuando al estudio de Cunningham et al,²⁷ en el resto se utilizó como terapia de mantenimiento esquemas basados con ciclosporina y azatioprina. El esquema de inmunosupresión actual compuesto por tacrolimus y micofenolato que ha demostrado tener menor incidencia de rechazo,¹⁹ sería más factible la posibilidad de realizar un estudio aleatorizado prospectivo donde se compruebe la eficiencia del uso de la monodosis con BSX, en pacientes con riesgo inmunológico bajo-intermedio.

Si la evidencia de este estudio mostrara eficiencia similar entre dosis, los beneficios de la terapia de inducción se obtendrían a un menor costo y con menor inmunosupresión.

JUSTIFICACIÓN.

El antagonista del receptor de interleucina 2; Basiliximab ha sido aprobado para uso preventivo de rechazo renal agudo en combinación con terapia de mantenimiento con inhibidores de calcineurina y prednisona.⁶

La dosis recomendada por el fabricante; 20 mg dos horas previos al trasplante renal y 20 mg al cuarto día posterior al trasplante renal. Hay evidencia disponible en estudios de farmacocinética en los que describen el uso de dosis menores tienen la misma capacidad de saturar los receptores de IL2 en células T como lo haría la dosis recomendada por el fabricante, con la única diferencia de una menor cantidad de días de saturación del receptor de IL2 en células T (20 contra 37 días).²³

Los estudios clínicos aleatorizados donde evaluaron la utilidad de Basiliximab para la prevención de rechazo, se realizaron en la época donde la terapia de mantenimiento se conformaba por azatioprina y ciclosporina los cuales han venido en desuso por el advenimiento de fármacos más potentes como tacrolimus y micofenolato, dando la posibilidad de que una dosis menor de Basiliximab pudiera tener la misma eficiencia de la dosis recomendada por el fabricante.

La evidencia clínica del uso de monodosis es escasa y está conformada en su mayoría por estudios observacionales, en donde reportan eficiencia similar a la dosis recomendada por el fabricante, en la presentación de rechazo renal agudo y retardo en la función del injerto en pacientes con riesgo inmunológico bajo-intermedio.

En el escenario de comprobar la factibilidad del uso de una sola dosis de Basiliximab, en el grupo de pacientes con riesgo inmunológico intermedio-bajo, usuarios de tacrolimus y micofenolato, se plantearían las bases para realizar un estudio experimental prospectivo.



HIPÓTESIS.

El uso de monodosis de 20 mg de BSX previo al trasplante renal, tiene una frecuencia similar en la presentación de rechazo agudo y retardo en la función del injerto comparado con la dosis doble de BSX en pacientes con riesgo inmunológico intermedio.



OBJETIVOS.

Objetivo general

Comparar los eventos de rechazo agudo y retardo en la función del injerto en receptores de trasplante renal que recibieron terapia de inducción con dosis única de 20 mg de Basiliximab previo al trasplante renal, respecto a los receptores que recibieron la dosis habitual.

Objetivos específicos

Evaluar que el uso de una sola dosis de 20 mg de BSX, como terapia de inducción, tiene la misma frecuencia en presentación de rechazo agudo, retardo en la función del injerto a la dosis estándar de 20 mg al inicio y 20 mg al cuarto día posterior al trasplante.

Objetivos secundarios

Búsqueda y análisis variables de interés en el seguimiento a un año en pacientes con dosis única de 20mg de BSX y dosis estándar.

Comparar la tasa de filtración glomerular estimada durante el seguimiento a un año entre ambos grupos.

La presentación de complicaciones infecciosas durante el periodo de seguimiento a un año en ambos grupos.

SUJETOS Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo casos y controles con base al registro del servicio de Nefrología que cuenta con un censo de 44 receptores de donador vivo que recibieron inducción con Basiliximab. Se tomó como casos 30 pacientes que recibieron una dosis de Basiliximab y controles 14 pacientes que recibieron la dosis recomendada por el fabricante. Se estratificó el riesgo inmunológico de la siguiente manera:

Bajo	Intermedio	Alto
Donador vivo relacionado	Menores de 18 años	Receptor altamente sensibilizado
	PRA >20%	Anticuerpos anti donador específico
	Historia de embarazo	Isquemia fría mayor a 24 h.
	Donador vivo no genéticamente relacionado	Donador fallecido
	Historia de transfusiones sanguíneas	Donador esposo (historia de embarazo)
	Lupus eritematoso sistémico	Retardo en la función del injerto

Tabla 2 RIESGO INMUNOLOGICO. PRA Panel reactivo de anticuerpos

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- Inclusión
 - Receptores de trasplante renal que recibieron inducción con Basiliximab (20 o 40 mgs)
 - Primer trasplante renal
 - Donador vivo
 - Pacientes que recibieron inducción con tacrolimus y micofenolato por al menos 5 días previos al trasplante renal

VARIABLES EN EL ESTUDIO

- Variable Dependiente
 - Presencia de rechazo agudo
 - Presencia de retardo en la función del injerto
- Variable Independiente
 - Dosis
 - Basiliximab 20 mg al día 0
 - Basiliximab 20mg al día 0 y 20 mg al día 4
- Variables de Control:

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Presencia de rechazo agudo	Diagnostico histológico de rechazo agudo de acuerdo a la clasificación de Banff 2013	Presencia o ausencia	NA	Ordinal
Retardo en la función del injerto	Necesidad de diálisis dentro de la primera semana después del trasplante Cr sérica posterior al mes del	Presencia o ausencia	NA	Ordinal

	trasplante >1.8mg/dL			
Independiente				
Dosis de Basiliximab	Inducción con 20 mg de BSX al día 0. Dosis habitual de 20 mg al día 0 y 20 mg al día 4	Grupo monodosis, Grupo dosis estándar	NA	Nominal
Variables de Control (confusoras)				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Edad	Edad cronológica al momento del trasplante	18-70 años	Años	Continuas
Sexo	Género de asignación	Femenino, Masculino	NA	Nominal
Diabetes	Diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 o 1	Diabético	Presencia o ausencia	Nominal
IMC	Índice de masa corporal	26	Kg/m ²	Continua
SCT	Superficie corporal total, formula de Dubois	1.76	m ²	Continua
PRA	Panel reactivo de anticuerpos	25%	Porcentaje	Discreta
Riesgo inmunológico	Capacidad del huésped a desarrollar una respuesta inmune celular o humoral a estímulos externos como lo sería el injerto	Riesgo bajo: DVR Riesgo intermedio: Niños, PRA >20%, Embarazo previo, DVNR, transfusiones previas, Lupus eritematoso sistémico. Riesgo alto: Receptor altamente sensibilizado, presencia de anticuerpos anti donador específico, isquemia fría mayor a 24 horas, donador fallecido,	Categórica nominal	Nominal

		segundo trasplante, donador esposo con embarazos previos, retardo en la función del injerto.		
Edad donador	Edad cronológica del donador	45	Años	Continua
Tasa de filtración glomerular estimada en el donador	Volumen de fluido por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares hacia la capsula de Bowman. Estimada por CKD EPI.	70	mL/min/1.73 m ²	Continua
Tasa de filtración glomerular estimada en el receptor día 0, primera semana, primer mes, tres meses, seis meses, un año posterior al trasplante.	Volumen de fluido por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares hacia la capsula de Bowman. Estimada por la formula de CKD EPI en adultos y Schwartz en menores de 18 años.	45	mL/min/1.73 m ²	Continua
Infecciones	Presencia de infección durante el seguimiento	Infección de vías urinarias, Neumonía, Gastroenteritis, Citomegalovirus	Ausencia o presencia	Nominal

Tabla 3 VARIABLES



TIPO DE MUESTREO.

Consecutivo determinado por los criterios de inclusión

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Estudio de tipo casos y controles, se incluyeron a todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión.

RECURSOS HUMANOS

Medico a cargo de la investigación

RECURSOS MATERIALES

Expediente clínico de cada paciente que cumpliera los criterios de inclusión
Equipo de cómputo del investigador



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó un análisis de tipo descriptivo con las variables clínicas mencionadas. El análisis univariado de las variables categóricas se realizó expresando porcentajes. Las variables continuas se evaluaron con la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para determinar distribución, mostrando distribución no normal por lo que se usó medianas y rangos intercuartiles. Se utilizó la prueba exacta de Fisher o X² para comparar las variables categóricas.

Se realizó una curva de Kaplan-Mayer con las probabilidades de rechazo agudo.



ÉTICA.

Por ser un estudio retrospectivo, no amerita carta de consentimiento informado, se mantendrá la confidencialidad de los datos obtenidos.

El proyecto no se opone a lo establecido en la declaración de Helsinki, Finlandia 2013 y a la NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación con registro CEFEPRI 17 CI 24 028 093 y por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central Ignacio Morones Prieto con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427 con el número de registro **60-17**, con fecha de aprobación 29 de junio del 2017.

RESULTADOS.

CARACTERISTICAS BASALES

Se incluyeron un total de 44 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, 14(31.8%) recibieron dosis doble de Basiliximab, y 30 (68.2%) recibieron la monodosis previo al trasplante, de los cuales 21 (47.7%) fueron hombres, de una mediana de edad de 34.5 años (IQR 24.2), 41 pacientes (93,2%) tenían hipertensión arterial sistémica, 10 pacientes (22.7%) son diabéticos. Las características antropométricas como superficie corporal total e índice de masa corporal su mediana fue de 1.6 (IQR 0.2) y 22.9 (IQR 4) respectivamente. La mediana del volumen urinario residual fue de 500 ml (IQR 800). Entre las causas de enfermedad renal crónica en su mayoría fueron de etiología no determinada 21 pacientes (47.7%) seguido por Nefropatía Diabética en 8 pacientes (18.1%) y Glomérulo esclerosis focal y segmentaria en 6 pacientes (13.6%). El riesgo inmunológico predominante fue el intermedio con 26 (59%) pacientes, seguido por riesgo bajo 12 (27.2%) pacientes, sólo 6 (13.6%) de los pacientes se consideraron con riesgo inmunológico alto.

Las variables como género, presencia de hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, diabetes mellitus, volumen urinario residual, índice de masa corporal, y superficie corporal total, fueron similares en ambos grupos. Hubo una ligera tendencia de mayor edad en el grupo de monodosis sin significancia estadística ($p=0.64$). Respecto al riesgo inmunológico ambos grupos estuvieron balanceados en su mayoría estuvieron conformados por pacientes de riesgo intermedio ($p=0.54$). Ver tabla 2

	Total n= 44	Dosis doble n=14	Monodosis n=30		
Hombres	21 (47.7%)	6 (42.9%)	15 (50%)	P=0.65‡	
Edad	34.5†(IQR 24.2)	29±22.5	40±24	p=0.64	
HAS	41 (93.2%)	14(100%)	27(90%)	p=0.54¶	
Tabaquismo	4 (9.1%)	2(14.3%)	2(6.7%)	p=0.58¶	
Diabetes	10 (22.7%)	2(14.3%)	8(26.7%)	p=0.46¶	
IMC	22.9 †(IQR 4)	22.8 ±2	23.8 ±4.5	p=0.96	
SCT	1.6 †(IQR 0.2)	1.6 ±0.2	1.7 ±0.2	p=0.47	
VUR	500 †(IQR 800)	750 ±737.5	500 ±800	p=0.53	
TRR	HD	36 (81.8%)	12 (85.7%)	24 (80%)	p= 0.613‡
	ANT	6 (13.6 %)	2 (14.2%)	4 (13.3%)	
	DP	2 (4.5%)	0(0%)	2 (6.6%)	
Causa de ERC	END	21 (47.7%)	10	11	p=0.11‡
	ND	8 (18.2%)	0	8	
	LES	4 (9.1%)	1	3	
	GEFyS	6 (13.6%)	1	5	
	ADPKD	2 (4.5%)	0	2	
	Litiasis	2 (4.5%)	1	1	
Riesgo inmunológico	IgA	1 (2.3%)	1	0	p=0.54‡
	Bajo	12 (27.3%)	4 (28.5%)	8 (26.6%)	
	Intermedio	26 (59.1%)	7 (70%)	19 (63.3%)	
	Alto	6 (13.6%)	3 (21.4%)	3 (10%)	

Tabla 4 CARACTERISTICAS BASALES. †(Medianas), IQR (Rangos intercuartil), ‡(X²), ¶ (Fisher), (ANT)Anticipado , ADPKD (Enfermedad renal poliúística autosómica dominante) DP (Diálisis peritoneal), END(Etiología no determinada), HD (hemodiálisis) , HAS (Hipertensión arterial sistémica), IMC (Índice de masa corporal),ND (Nefropatía Diabética), SCT (Superficie corporal total), TRR (Terapia de remplazo renal), VUR (Volumen urinario residual).

CARACTERÍSTICAS DEL DONADOR

El estudio se realizó en pacientes de donador vivo, en búsqueda del beneficio de recibir impregnación con tacrolimus y ácido micofenólico una semana previa al trasplante, como también homogeneizar y reducir el tiempo de isquemia fría disminuyendo el factor de contribución a la presentación de retardo en la función del injerto y la presencia de rechazo agudo.

La mediana de la edad de los donadores fue 41.5 (IQR16), y la mediana de la tasa de filtración glomerular fue 100.5 8(IQR 26). Al realizar el análisis no paramétrico ningún grupo mostro diferencia estadísticamente significativa. Ver tabla 5.

	Dosis doble	Monodosis	
Edad	34.5 ±14.8	42 ±14.8	p= 0.52
TFG	105.5 ±17	96.5± 27.5	p= 0.23

Tabla 5 CARACTERISTICAS DE LOS DONADORES. TFG (Tasa de filtración glomerular) CKD EPI

RECHAZO AGUDO Y RETARDO EN LA FUNCION DEL INJERTO

Se presentaron tres episodios de rechazo agudo comprobado por biopsia renal, 2 (6.7%) en el grupo de monodosis y un episodio en el grupo de dosis doble (7.1%) p= 1. En cuanto las características de los rechazos del grupo de monodosis se trató de un rechazo de tipo celular agudo BANFF IB en un paciente de alto riesgo inmunológico (edad) en el sexto mes posterior al trasplante asociado a perdida de seguimiento a consultas por casi tres meses y sospecha de mala adherencia al tratamiento, en el otro caso fue un rechazo humoral, se presentó en el tercer mes de seguimiento en una paciente también de riesgo inmunológico alto (donador esposo). Por otro lado en el grupo de dosis doble se presentó un rechazo humoral BANFF III mas rechazo celular, cinco días posterior al trasplante renal en una paciente con riesgo alto (PRA de 60% clase I y clase II), en el último caso hubo una buena respuesta al tratamiento con Timoglobulina y Plasmaféresis. Ver grafica 2.

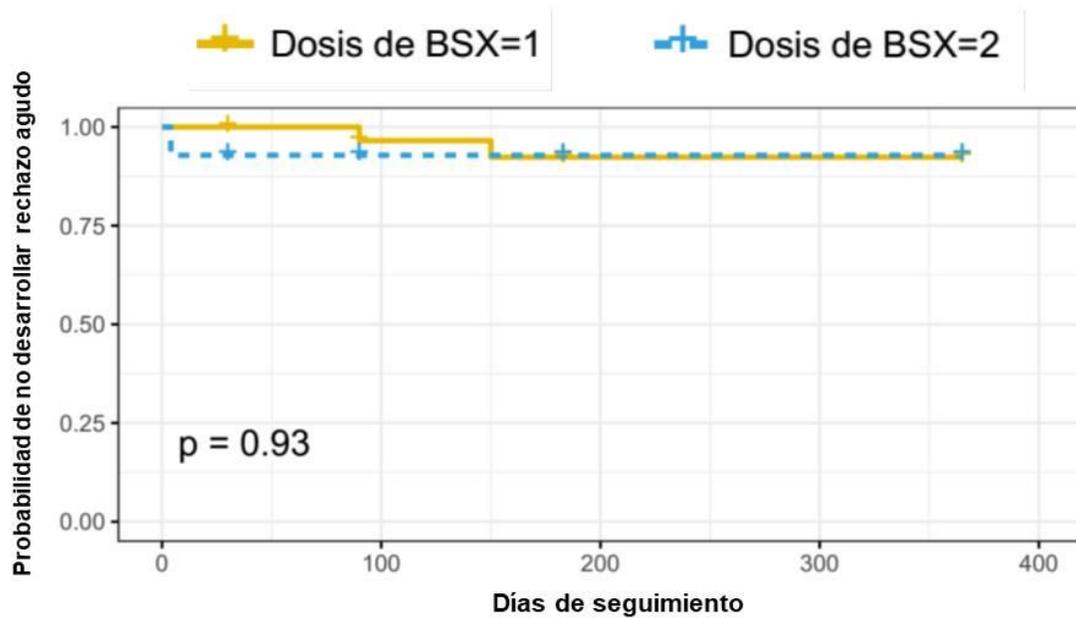
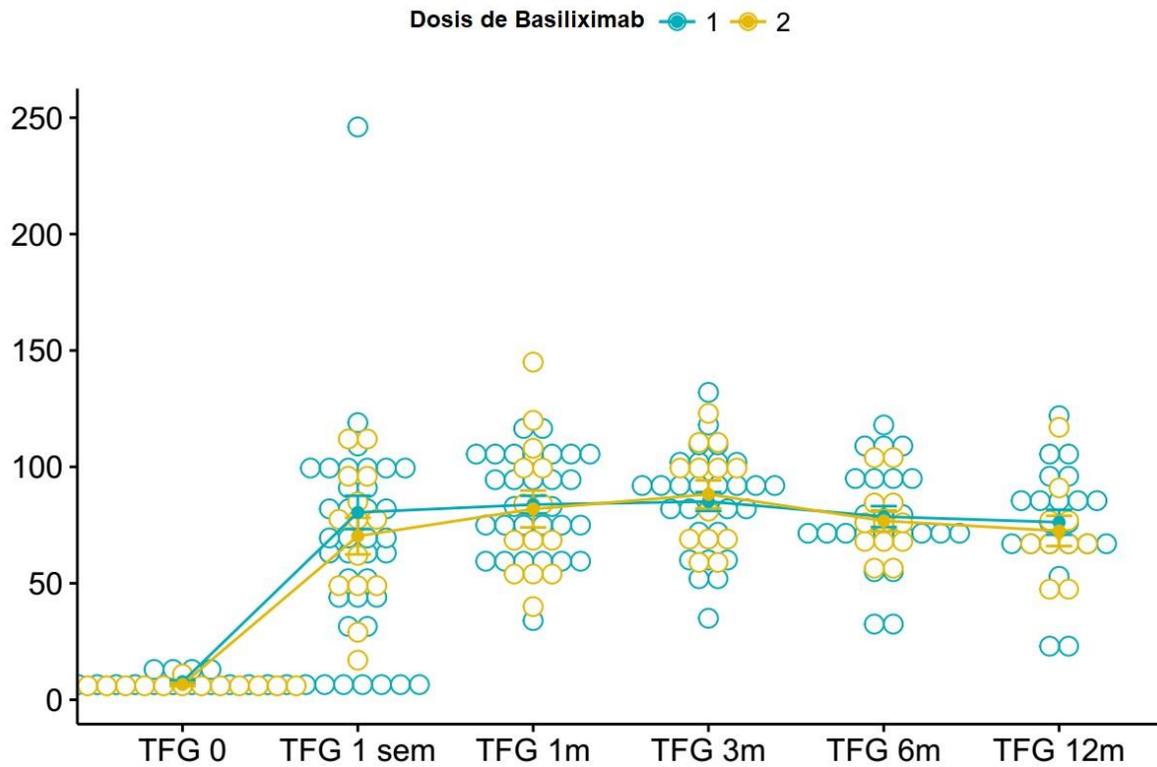


Grafico 2 Curva de Kaplan-Mayer con las probabilidades de rechazo agudo. La dosis única de Basiliximab mostró la misma probabilidad de rechazo agudo durante el seguimiento que la dosis estándar.

El retardo en la función del injerto se presentó en un paciente en el grupo de monodosis (3.3%) y dos eventos en grupo de dosis doble (14.3%) no alcanzando diferencia estadística significativa. $p=0.234$

TASA DE FILTRACION GLOMERULAR

El número de pacientes que completaron los 12 meses de seguimiento fue de 31 (70.5%), sin diferencia en ambos grupos ($p=1.0$). La evolución de la tasa de filtración glomerular durante el seguimiento de 12 meses fue similar en ambos grupos. Ver grafica 2



	0	1 sem	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses
Monodosis	8 ±3.8	74.5 ±37.8	83 ±31	88 ±22	75 ±24.8	80 ±25
Dosis doble	6 ±3.8	75 ±44.8	77 ±42.2	96 ±34	74 ±16.5	69.5 ±14.8
Valor p	0.27	0.55	0.61	0.57	0.67	0.44

Grafica 3 Tasa de filtración glomerular durante el seguimiento.

OTRAS COMPLICACIONES E INFECCIONES DURANTE EL SEGUIMIENTO

Durante los doce meses de seguimiento no hubo presentación de neoplasias. La frecuencia de procesos infecciosos fue heterogénea; en el grupo de dosis estándar se presentaron dos episodios de infección de vías urinarias que ameritaron internamiento, pero no comprometieron la función del injerto renal. En una paciente se presentó un absceso de pared que requirió manejo quirúrgico sin comprometer la función del injerto. En el grupo de monodosis una paciente presentó neumonía grave que ameritó internamiento con posterior recuperación y sin repercusión en la función del injerto, otro paciente presentó absceso perirrenal durante el primer mes de seguimiento requirió drenaje, en este paciente si hubo compromiso parcial de la función del injerto, sin embargo posteriormente presentó recuperación integral de la función. No se presentó ningún caso de pérdida del injerto o necesidad de iniciar alguna otra terapia de remplazo. No hubo ningún desenlace mortal en el periodo de seguimiento.

	Dosis doble	Monodosis
Complicaciones infecciosas	2 Episodios de infección de vías urinarias que ameritaron hospitalización	1 Episodio de neumonía grave
	1 Absceso de pared	1 Absceso perirrenal
Pérdida del injerto	0	0
Muerte	0	0

Tabla 6 COMPLICACIONES DURANTE EL SEGUIMIENTO

DISCUSIÓN.

Los hallazgos encontrados en este trabajo plantean la posibilidad del uso de la monodosis de Basiliximab como terapia de inducción efectiva para la prevención de rechazo agudo y la presentación de retardo en la función del injerto. La frecuencia de rechazo en la cohorte de monodosis y dosis doble de Basiliximab (6.7% y 7.1%) es similar a lo descrito por otros estudios de las mismas características; en la serie de Yao²⁷ conformada por 33 pacientes con donadores a corazón parado se presentó una frecuencia de 9.1% y la serie de Cunningham²⁸ de 191 pacientes la mitad de ellos con donadores fallecidos presentaron una frecuencia de 3% de rechazo celular agudo y 15 % de rechazo humoral.

La presentación de retardo en la función del injerto no mostro diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio y tuvimos una tendencia inferior a la reportada por Yao y Cunningham estos resultados pudieran ser explicados por las características de sus donadores; (corazón parado y donador fallecido en casi la mitad de los donadores), además de tiempos de isquemia fría más prolongados, la cual es uno de los principales factores de riesgo para la presentación de retardo en la función del injerto.

El efecto de la terapia de inducción en la función del injerto no mostro diferencias en ambos grupos de estudio, después de doce meses de seguimiento, similar a lo reportado por la serie de Yao²⁷ donde tuvieron una media de 70.4 ± 20.6 ml/min. En nuestro grupo de pacientes no tuvimos ningún evento de pérdida del injerto o muerte durante el periodo de seguimiento.

La similitud en desenlaces encontrados en nuestro estudio pudieran ser consecuencia de la impregnación una semana previa con tacrolimus y micofenolato, ambos fármacos han demostrado tener una potencia inmunosupresora superior a la terapia utilizada previamente conformada por ciclosporina y azatioprina. Los estudios clínicos aleatorizados donde se reportó la eficiencia de Basiliximab y se buscó la dosis ideal para la prevención de rechazo agudo utilizaron como terapia de mantenimiento ciclosporina y azatioprina.²⁹



En nuestro estudio se aplicaron 30 dosis menos de Basiliximab, considerando el costo actual del fármaco²², representó una disminución en gastos de 757,000\$ MXN.

LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Entre las limitaciones más destacadas en nuestro estudio es el diseño de tipo observacional y la ausencia de aleatorización; condicionando la presencia de sesgos adyacentes que caracterizan a este tipo de diseño.

La población del estudio se limitó a pacientes de donante vivo el cual confiere menor riesgo de rechazo agudo y en la presentación de retardo en la función del injerto. Esto se realizó con la finalidad de estandarizar los tiempos de isquemia fría los cuales pueden ser muy variables en el caso de donación cadavérica y subsecuentemente pudieran inferir en los resultados.

Otro punto que carece nuestro estudio es la información de los niveles de tacrolimus previo a la realización del trasplante. Por la heterogeneidad de los niveles séricos dependiente de polimorfismos genéticos de la CYP3A5 y algunos fármacos inductores de la misma enzima. Las variaciones en los niveles pudieran tener un papel importante en la eficiencia de disminución de la producción de IL2 dependiente de calcineurina.

La población de nuestro estudio en su mayoría fue de riesgo inmunológico bajo-intermedio, sin embargo esta población es la principal beneficiaria del uso de inducción con Basiliximab, pacientes con riesgo alto son candidatos a otras terapias de inducción como Timoglobulina.

Los resultados de este estudio, de características similares a estudios ya publicados, brindan la factibilidad para la realización de un estudio experimental aleatorizado, con resultados libres de sesgos metodológicos.

En futuros estudios sería interesante contar con valores de concentración del fármaco en sangre y con el porcentaje de saturación de receptor CD25A de IL2 en Linfocitos T, estos datos sólo están descritos en los primeros estudios de farmacocinética, darían mayor solidez a los resultados obtenidos.



CONCLUSIONES.

Los resultados obtenidos en este estudio mostraron una presentación similar de rechazo agudo y retardo en la función del injerto en el periodo de un año en receptores de trasplante renal con riesgo bajo-intermedio, tratados con monodosis de Basiliximab comparados con la dosis recomendada por el fabricante.

Es necesaria la realización de un estudio prospectivo y aleatorizado para determinar la dosis óptima en esta población de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival. *Transplantation*. 1994;57(6):857-859
2. Sageshima J, Ciancio G, Chen L, Burke G. Anti-interleukin-2 receptor antibodies- Basiliximab and Daclizumab- for the prevention of acute rejection in renal transplantation. *Biologics: Targets & Therapy* 2009;3:319-336
3. Tang IY, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Immunosuppressive strategies to improve outcomes of kidney transplantation. *Semin Nephrol*. 2007; Jul; 27 (4): 377-392
4. Tian JH, Wang X, Yang KH, Liu AP. Induction with and without antithymocyte globulin combined with cyclosporine/tacrolimus-based immunosuppression in renal transplantation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplant Proc* 2009; 41: 3671–3676.
5. Webster AC, Ruster LP, McGee R, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD003897.
6. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation*. 1999;67:276-84
7. Binder M, Vogtle FN, Michelfelder S, et al. Identification of their epitope reveals the structural basis for the mechanism of action of the immunosuppressive antibodies basiliximab and daclizumab. *Cancer Res* 2007;15;67 (8): 3518-23.
8. Kovarik JM, Kahan BD, Rajagopalan PR, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response relationships for basiliximab in kidney transplantation. The U.S. Simulect Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999 Nov 15; 68 (9): 1288-9

9. Kovarik JM, Rawlings E, Sweny P, et al. Prolonged immunosuppressive effect and minimal immunogenicity from chimeric (CD25) monoclonal antibody SDZ CHI 621 in renal transplantation. *Transplant Proceedings* 1996;28 (2): 913-4
10. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Simulect(basiliximab) for injection: prescribing information [online]. Available from URL: www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/simulect.pdf Accessed 2009 Sep 7
11. Haba T, Uchida K, Katayama A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a chimeric interleukin-2 receptor monoclonal antibody, basiliximab, in renal transplantation: a comparison between Japanese and non Japanese patients. *Transplant Proc.* 2001; Nov 31; 33 (7-8): 3174-5
12. Kovarik JM, Pescovitz MD, Sollinger HW, et al. Differential influence of azathioprine and mycophenolate mofetil on the disposition of basiliximab in renal transplant patients. *Clin Transplant* 2001; 15 (2): 123-30
13. Sifontis NM, Benedetti E, Vasquez EM. Clinically significant drug interaction between basiliximab and tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2002; 34: 1730-2
14. Lawen JG, Davies EA, Mourad G, et al. Randomized double-blind study of immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with mycophenolate mofetil containing triple therapy in renal transplantation. *Transplantation* 2003;15; 75 (1): 37-43
15. Ponticelli C, Yussim A, Cambi V, et al. A randomized, double-blind trial of basiliximab immunoprophylaxis plus triple therapy in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2001;15; 72 (7): 1261-7
16. Leonardi G, Messina M, Giraudi R, et al. Basiliximab in association with tacrolimus and steroids in caucasian cadaveric renal transplanted patients: significant decrease in early acute rejection rate and hospitalization time. *Clin Transplant.* 2004;18:113-18

17. Webster AC, Ruster LP, McGee R, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD003897
18. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (Suppl 3): S1–S155.
19. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003961
20. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al.; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562–2575.
21. OPTN/SRTR Annual Report 2012. 2012 [cited 2016 June 17]. Available from: http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2012/pdf/2012_SRTR_ADR.pdf
22. Pharma Plus S.A. de C.V. [Internet]. México (actualizado 16 Feb 2018; citado 16 Feb 2018) Disponible en: <https://www.farmaciasanpablo.com.mx/medicamentos/especialidades-medicinas/s---t/simulect-2-ml-solucion-frasco-ampula/p/00000000030240040>
23. Kovarik JM, Rawlings E, Sweny P, et al. Pharmacokinetics and immunodynamics of chimeric IL-2 receptor monoclonal antibody SDZ CHI 621 in renal allograft recipients. *Transpl Int.* 1996;9;(Suppl1):S32-33.
24. Matl I, Bachleda P, Michalsky R et al. Basiliximab can be administered safely and effectively in a single dose on day 1 postrenal transplantation in patients receiving triple therapy with azathioprine. *Transplantation Proceedings.* 2001;33:3205-3206
25. Bernarde K, Folkmane I, Rowenbls R, et al. Induction Immunosuppression with interleukin-2 receptor antibodies (Basiliximab) in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2004 Vol 78 Num 2 p 467



26. Baquero A, Perez J, Rizik N et al. Basiliximab: A comparative study between the use of the recommended two doses versus a single dose in living donor kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 2006; 38: 909-910
27. Yao X, Weng G, Wei J et al Basiliximab induction in kidney transplantation with donation after cardiac death donors. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2016;11: 2541-2546.
28. Cunningham K, Hager D, Fischer J, et al. Single-Dose basiliximab Induction in Low-Risk Renal Transplant Recipients. *Pharmacotherapy* 2016;36(7):823-82
29. Hellems R, Bosmans J, Abramowicz. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? *Am Journal of Transplantation*. 2017;17:22-27

ANEXOS.

Aprobación por el Comité de Bioética

  **HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"**

San Luis Potosí, S.L.P., a 29 de junio de 2017

Dr. Héctor Rojas González
Investigador Principal:

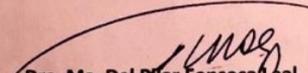
Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado **"Comparación entre Monodosis y dosis doble de Basiliximab en la presentación de rechazo agudo y supervivencia a 1 año"**, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

APROBADO

El número de registro es **60-17**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

De igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe final pertinente.

Atentamente


Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal
Sub-Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"


SSLP HOSPITAL CENTRAL
PROSPEREMOS JUNTOS "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"
GOBIERNO DEL ESTADO DE SAN LUIS POTOSÍ
R 29 JUN 2017 O
RECIBIDO
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN EN SALUD

C.C.P. Archivo

Av. Venustiano Carranza No. 2395
Zona Universitaria
San Luis Potosí, S.L.P. C.P. 78290
Tel. 01 (444) 198-10-00
www.hospitalcentral.gob.mx
www.slp.gob.mx



Plan de trabajo

Ago 17	Sep 17	Oct 17	Nov 17	Dic 17	Ene 18	Feb 18	Mar 18	Abril 18
Recolección de variables Redacción de antecedentes							Análisis estadístico y conclusiones	Presentación de resultados