

## EL TEJIDO HABLA: HALLAZGOS HISTOLÓGICOS DEL INJERTO RENAL 10 AÑOS DESPUÉS DE TRATAMIENTO CON BELACEPT VS INHIBIDOR DE CALCINEURINA.

**N. O. Uribe-Urbe**,<sup>1</sup> G. A. Mondragón-Ramírez,<sup>2</sup> J. M. Arreola-Guerra,<sup>3</sup> R. Reyes-Acevedo, M. Vilatobá,<sup>1a</sup> J. Furuzawa-Carballeda,<sup>1b</sup>, A. López-Toledo,<sup>2</sup> G. Mondragón-Salgado,<sup>2</sup> J. Alberú,<sup>1a</sup>.  
<sup>1</sup>Patología, <sup>1a</sup>Trasplantes, <sup>1b</sup>Immunología, Instituto Nal de C. Médicas y Nutrición SZ, CdMx, <sup>2</sup>Inst Mex de Trasplantes, Cuernavaca, Mor; y <sup>3</sup>Trasplantes, C Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Mexico.

El estudio BENEFIT ha demostrado que tras 7 años de trasplante renal, la media de la tasa de filtrado glomerular y la supervivencia de paciente e injerto son significativamente mas elevados en el grupo de Belatacept (bela) comparado con el grupo bajo tratamiento con Ciclosporina (CsA). Sin embargo, no existe información disponible sobre los cambios morfológicos ocurridos a largo plazo en los pacientes incluidos en el estudio. Este estudio analiza las biopsias de injerto efectuadas una década después del trasplante renal en un grupo de pacientes que continuaron en Bela (n=23), en CsA (n=7) y en pacientes que cambiaron de Bela a Tacrolimus durante los primeros meses pos trasplante (Tac, n=3). **Pacientes y Métodos:** Teinta y tres adultos receptores de trasplante renal funcionalmente estables, aceptaron y firmaron consentimiento informado para realización de biopsia del injerto renal (Bxs). Las Bxs fueron analizadas de manera cegada calificadas de acuerdo a Banff 2013 por nefropatóloga. Los **Resultados** están expresados en la Tabla 1; los pacientes en CsA y Tac fueron agrupados como ICN; la tasa de filtrado glomerular calculada (MDRD4) se encuentra indicada.

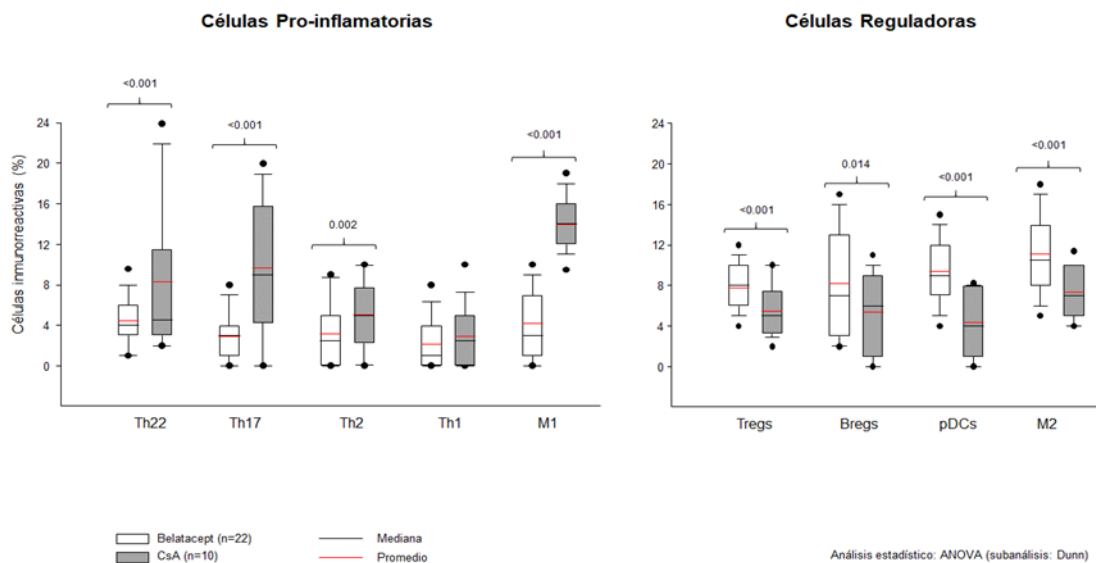
Variables	Bela, n=23	ICN, n=10	valor <i>P</i>
Tiempo de TR a Bx (años)	10.1 (0.2)	10.1 (0.2)	0.50
Creatinina sérica, m (DE)	0.91 (0.2)	1.52 (0.96)	<0.01
TFGe, m (DE)	86.4 (17.7)	61 (19.9)	<0.01
Rechazo agudo, n (%)	1 celular (4.3)	3 mediados por Acs (30)	0.07
Lesión Limítrofe, n (%)	9 (39.1)	3 (30)	0.71
Tubulitis*	0.47 (0-1)	0.7 (0-2)	0.30
Inflamación Interst.*	0.13 (0-1)	0.5 (0-1)	0.02
Glomerulitis*	0.08 (0-1)	0.44 (0-2)	0.05
CPT*	0	0.5 (0-2)	<0.01
C4d, n (%)	0	2 (25)	0.46
Hialinosis*	1.1 (0-2)	2.1 (0-3)	0.01
V*	0	0	
FIAT*	10 (0-20)	25 (10-60)	<0.01
GC*	0	0.1 (0-1)	1.0
FI*	0.6 (0-2)	1.5 (1-3)	<0.01
AT*	0.52 (0-1)	1.3 (0-3)	<0.01
VC*	0.56 (0-2)	1.5 (0-3)	<0.01
MM*	0.9 (0-3)	0.9 (0-3)	0.97
*m (min-max)			

**Conclusiones:** A pesar del número limitado de pacientes, los hallazgos muestran en general una inflamación aguda y crónica (FIAT) significativamente menor en los receptores de trasplante bajo Bela comparados con ICN. La función renal mejor preservada en los pacientes bajo Bela en el estudio BENEFIT pudiera ser atribuida a estos hallazgos.

## EL INMUNOFENOTIPO DE LAS CÉLULAS QUE INFILTRAN EL INJERTO RENAL EXPLICAN LOS BENEFICIOS DE BELACEPT.

**J. Furuzawa-Carballeda**,<sup>1</sup> N. O. Uribe-Uribe,<sup>1a</sup> G. Mondragón-Ramírez,<sup>2</sup> J. M. Arreola-Guerra,<sup>3</sup> R. Reyes-Acevedo,<sup>3</sup> M. Vilatobá,<sup>1b</sup> R. Chávez-Fernández,<sup>1</sup> F. López-Verdugo,<sup>1</sup> A. López-Toledo,<sup>2</sup> G. Mondragón-Salgado,<sup>2</sup> J. Alberú.<sup>1b</sup> <sup>1</sup>Inmunología y Reumatología, <sup>1a</sup>Patología, <sup>1b</sup>Trasplantes, Inst. Nal. Ciencias Médicas y Nutrición SZ, CdMx; <sup>2</sup>Inst. Mex de Trasplantes, Cuernavaca, Mor. <sup>3</sup>Trasplantes, C. Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Ags.

En evaluaciones previas, encontramos grandes cantidades de células CD4+ FoxP3 y bajas cantidades de células CD4+/IL-17A+ y células senescentes en pacientes bajo tratamiento con belatacept (Bela) comparados con pacientes tratados con ciclosporina (CsA) en biopsias de injerto a 12 meses postrasplante en el estudio BENEFIT. Éste ha demostrado que 7 años después de trasplante renal, la sobrevida de paciente e injerto, así como la media de la tasa de filtrado glomerular son significativamente más elevadas con Bela comparado con CsA. El propósito de este estudio fue evaluar si los subtipos de células inflamatorias vs. reguladoras que infiltran el injerto se relacionan con los hallazgos clínicos de los pacientes del estudio BENEFIT, una década después del trasplante renal. **Pacientes y Métodos:** 32 adultos receptores de trasplante renal estables, aceptaron y firmaron consentimiento informado para realización de biopsia (Bxs) de injerto renal: n=22 continuaban en Bela; n=7 continuaban en CsA y n=3 habían sido cambiados de Bela a tacrolimus durante los primeros 6 meses pos trasplante. Las Bxs fueron inmunoteñidas para marcadores celulares inflamatorios y reguladores y analizadas de manera cegada al brazo de tratamiento. Los **Resultados** se muestran en la figura 1. Los porcentajes de células inflamatorias –Th22 (CD4+/IL-22+), Th17 (CD4+/IL-17A+), Th2 (CD4+/IL-4+), y macrófagos M1 (CD16+/TNF-α+)– fueron significativamente menores en pacientes tratados con Bela vs. los tratados conCsA. En contraste, los porcentajes de células reguladoras –Tregs (CD25+/Foxp3+), Bregs (CD20+/IL-10+), pDCregs (CD123+/L-kinurenina+), y macrófagos M2 (CD163+/IL-10+)– fueron significativamente más elevados en pacientes bajo Bela vs. CsA. **Conclusiones:** Los hallazgos sugieren fuertemente que mecanismos inmunoreguladores participan en la estabilidad a largo plazo de la función del injerto en pacientes bajo tratamiento con Bela.



**Título:** INDUCCIÓN CON BASILIXIMAB VS TIMOGLOBULINA BAJA DOSIS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL DE BAJO RIESGO EN VERACRUZ MÉXICO: RESULTADOS PRELIMINARES.

**Autores:** Yamilli Rivera Sanchez<sup>1</sup>, Mónica Martínez Maldonado<sup>1</sup>, Luis Filadelfo Budar Fernández<sup>2</sup>, Marco Tulio Méndez López<sup>2</sup>, Carlos Alejandro Allende Castellanos<sup>2</sup>, Pedro Iván Moreno Ley<sup>2</sup>, Elias Bonilla Casas<sup>2</sup>, Luis Alfredo Jimenez López<sup>2</sup>, Maritza De la Paz Román<sup>2</sup>, Gustavo Martínez Mier<sup>2,3</sup>.

**Institucion:** <sup>1</sup>Escuela de medicina, UVM-UVR, <sup>2</sup>Departamento de trasplantes UMAE HE14 Adolfo Ruiz Cortines, <sup>3</sup>División de investigación UMAE HE14 Adolfo Ruíz Cortines, Veracruz, México.

**Introducción:** El estudio TAILOR de trasplante de donador vivo relacionado demostró sobrevida de injerto y de paciente > 90% a un año y libre de rechazo de 93% y dosis acumulada de timoglobulina 5.2 mg/kg. Existen estudios con bajas dosis de timoglobulina (3 mg) vs basiliximab en población de bajo riesgo en receptores de donante vivo tasas similares de rechazo agudo y mejor función renal.

**Objetivo:** Demostrar que dosis bajas de timoglobulina tiene eficacia similar (DGF, SGF, rechazo agudo por biopsia, hospitalizaciones, eventos adversos, pérdida de injerto y muerte) que la inducción con basiliximab en trasplante renal de bajo riesgo y regimen Tacrolimus, MMF y esteroides.

**Métodos:** Estudio prospectivo aleatorio de pacientes mayores de 18 años (primer trasplante renal), ABO compatible, PRA < 30%, DSA negativos, HBV/ HCV negativos. Grupo A: Inducción basiliximab 20 mg. IV. Día 0 y día 4 y grupo B: Timoglobulina 1mg./kg. peso días 0, 1 y 2 (3mg./kg. Total). Inicio reclutamiento 20/09/2016. Regimen: TAC/MMF/EST.

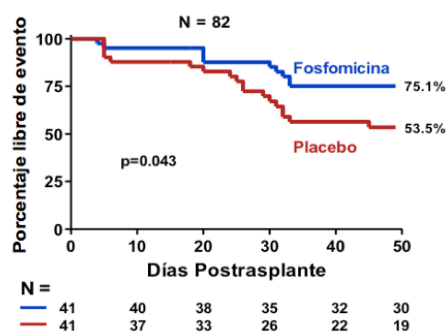
**Resultados:** 100 pacientes, 70 hombres, edad 30.6 ± 9.1 años, IMC 25 ± 4.2 kg./m<sup>2</sup>, tiempo en diálisis 19.9 ± 18 meses, etiología desconocida 83%, PRA clase I y clase II 2.7 % y 1.5 %. HLA match promedio 2.6. Edad del donador 39 ± 10.5 años, depuración de creatinina 108.8 ml./min. 53 pacientes en grupo A (basiliximab) y 47 pacientes grupo B (timoglobulina). Todos los pacientes han sido seguidos por 3 meses por lo menos. Los pacientes del grupo A tuvieron más tiempo en diálisis (26.1 meses) que el grupo B (13.4 meses) (p < 0.05) y un PRA clase I menor (1.3% vs 4.2%) (p = 0.03) sin existir otras diferencias (p > 0.05) entre los grupos. La dosis promedio de timoglobulina fue 3.1 mg./kg. No hubo diferencias (p > 0.05) en DGF (grupo A: 3.8% vs grupo B: 4.3%) SGF (grupo A: 5.7% vs grupo B: 4.3%) y rechazo agudo (grupo A: 4.2% vs grupo B: 7%). El porcentaje de hospitalizaciones ha sido similar en ambos grupos (grupo A: 52% vs grupo B: 57%) y número promedio de eventos adversos (grupo A: 1.1 vs grupo B: 1.3 ) (p > 0.05). La pérdida de injerto (grupo A: 5.9% vs grupo B: 6.5%) y paciente (grupo A: 2% vs grupo B 0%) fue similar (p > 0.05). La depuración de creatinina en 3, 6 y 12 meses es superior a 70 ml./min. En ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas (p > 0.05)

**Conclusión:** Los resultados preliminares de este estudio sugieren que los resultados iniciales (3meses) de inducción con timoglobulina (3mg./kg.) tienen eficacia y seguridad similar al uso de basiliximab en pacientes receptores de trasplante renal de bajo riesgo.

# FOSFOMICINA DISÓDICA PERIOPERATORIA PARA PROFILAXIS DE INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS EN EL POSTRASPLANTADO RENAL: ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO.

**Rodrigo Rosado-Canto**<sup>1</sup>, Idalia Parra-Avila<sup>2</sup>, Javier Tejeda-Maldonado<sup>2</sup>, Christopher Kauffman<sup>3</sup>, Mariadel Trujeque-Matos<sup>2</sup>, Rodrigo Cruz-Martínez<sup>4</sup>, Ernesto Maravilla-Franco<sup>5</sup>, Elia Criollo-Mora<sup>6</sup>, José Manuel Arreola-Guerra<sup>1</sup>, Luis E. Morales-Buenrostro<sup>2</sup>, José Sifuentes-Osorio<sup>1</sup>. Dirección de Medicina<sup>1</sup>, Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral<sup>2</sup>, Departamento de Urología<sup>3</sup>, Departamento de Trasplantes<sup>4</sup>, Laboratorio de Microbiología Clínica<sup>5</sup>, Departamento de Medicamentos<sup>6</sup>. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**Introducción.** La infección de vías urinarias (ITU) es la complicación infecciosa más frecuente en receptores de trasplante renal (TR). La profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) resulta poco eficaz debido a la emergencia de resistencia microbiana. Fosfomicina (FOS) es una alternativa atractiva, no genera resistencia antimicrobiana, no interactúa con inmunosupresores y no requiere ajuste para la función renal. El objetivo del presente estudio fue evaluar si la FOS es eficaz y segura para reducir los eventos de ITU y bacteriuria asintomática (BA) en receptores de TR. **Materiales y métodos.** Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se incluyeron receptores de TR  $\geq 18$  años. Se eliminaron a los sujetos que permanecieron con la sonda urinaria (SU) o catéter ureteral doble J (CUDJ) por más de 15 y 30 días, respectivamente. Todos recibieron profilaxis con TMP/SMX. Se aplicaron 4 gr de FOS disódica (Grupo FOS) o solución salina al 0.9% (Grupo Placebo) previo a la cirugía de TR, antes del retiro de la SU y antes del retiro del CUDJ. El desenlace principal fue comparar a las 7 semanas post-TR la media de eventos de ITU y bacteriuria asintomática por paciente. Como desenlaces secundarios se comparó la incidencia de BA, ITU, porcentaje de sujetos libre de ITU y BA y eventos adversos. Se realizó análisis por intención de tratamiento, considerándose significativo valores  $p < 0.05$  a dos colas. **Resultados.** Entre septiembre-2016 y septiembre-2017 se aleatorizaron 82 sujetos, 41 en cada grupo. La mediana de edad fue de 41 (rango 19 a 75) años, 63.4% fueron hombres y 44 (53.7%) recibieron TR de donante fallecido; se observó mayor frecuencia de



ADEs preformados en el Grupo FOS (46.3% versus 19.5%,  $p=0.01$ ), el resto de características basales fueron similares. La media de eventos de ITU y BA por paciente fue menor en el Grupo FOS (0.29 eventos/paciente versus 0.60 eventos/paciente,  $p=0.04$ ); el Grupo FOS presentó mayor porcentaje de sujetos libre de eventos (BA e ITU) al final del seguimiento (Figura 1), (75.1% versus 53.5%,  $p=0.043$ ). La incidencia global de ITU fue del 21.9%, siendo menor en el Grupo FOS (7.3% versus 36.6%,  $p=0.001$ ), la incidencia global de BA fue del 17%, no se encontró

diferencia entre ambos grupos (17%, versus 17%,  $p=1$ ). No presentaron diferencia en la incidencia de eventos adversos en ambos grupos. **Conclusión.** La administración de FOS en el perioperatorio de la cirugía de TR es eficaz y segura para reducir los eventos de ITU en las primeras 7 semanas post-TR.

## COMPARACIÓN EN LA FUNCIÓN PULMONAR ENTRE FOTO AFÉRESIS EXTRACORPÓREA Y TIMOGLOBULINA EN EL TRATAMIENTO DE DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO PULMONAR (CLAD).

**Autores:** Sandoval Padilla, Ricardo Alfonso<sup>2</sup>; Martos Gisbert, Natalia<sup>1</sup>; Aguilar, Myriam<sup>1</sup>; Laporta Hernández, Rosalía<sup>1</sup>; Lázaro, María Teresa<sup>1</sup>, Aguado, Silvia<sup>1</sup>; Ussetti Gil, Piedad<sup>1</sup>

### **Instituciones de adscripción:**

1. Unidad de Trasplantes Pulmonares. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España.
2. Unidad de Trasplantes Pulmonares. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", Ciudad de México. México.

**Introducción:** La Disfunción Crónica del Injerto (CLAD), es la limitación más importante en la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados de pulmón y es lo que marca la diferencia en relación al éxito obtenido en los trasplantes de otros órganos sólidos. Algunas alternativas terapéuticas descritas a nivel mundial son la Fotoaféresis Extracorpórea (ECP) y el empleo de Globulina Anti Timocítica (Timoglobulina TG). Muy pocos estudios han comparado su eficacia.

**Material y Métodos:** Se ha realizado una Serie de Casos retrospectiva, en sujetos a quienes se les diagnosticó CLAD a través de estudios histopatológicos entre los años 2004 al 2017. Se comparó la eficacia de ECP o de TG en cuanto a la reducción de la pendiente en las pruebas de función respiratoria por análisis longitudinal Generalized Estimated Equation (GEE). Para fines de presentación, se describen medianas.

**Resultados:** De los 59 sujetos con diagnóstico de CLAD, 19 recibieron ECP y 24 TG. Un tercer grupo de 16 sujetos (Grupo ECP + TG) recibieron ECP, dada su progresivo deterioro funcional y clínico, sobre tratamiento con TG.

En el Grupo ECP, aunque no hubo mejoría significativa de la función pulmonar, la misma permaneció estable en el curso del tratamiento. En el Grupo TG, hubo mejoría entre el 1er y 3er mes después del tratamiento. Finalmente, en el Grupo ECP + TG, la pendiente de la FEV<sub>1</sub>, declinó progresivamente.

Aunque no se encontró diferencia significativa en las pendientes de FEV<sub>1</sub> entre los 3 grupos a 6 meses, hubo tendencia estadística al deterioro ( $p=0.0573$ ) en el Grupo ECP + TG (Figura 1). Dos pacientes de este grupo murieron en el curso del tratamiento debido a progresión del CLAD.

**Discusión y Conclusión:** Los resultados de este estudio inicial sugieren prometedores desenlaces tanto ECP como TG en la disminución de la función pulmonar ocasionada por CLAD.

Estudios prospectivos podrán ayudar a decidir el inicio de la terapéutica para prevenir el curso clínico de esta potencialmente mortal condición.

**Abreviaturas Claves:** CLAD (Disfunción Crónica del Injerto), ECP (Fotoaféresis Extracorpórea), FEV<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en el 1er segundo), TG (Globulina anti timocítica/Timoglobulina).

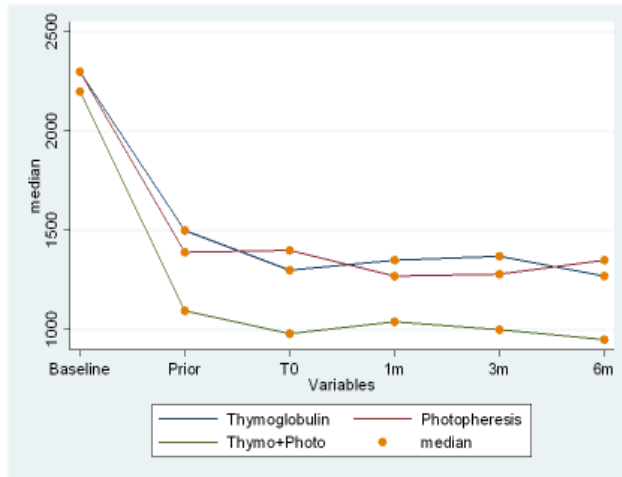


Figura 1.  
 Comparación medianas de FEV<sub>1</sub>  $p=0.057$