



Timoglobulina[®]
Inmunoglobulina de conejo
antitimocitos humanos

Guía práctica *para el uso* de Timoglobulina

Dr. Jorge de La Fuente

Especialista en Nefrología, MP #25517

Jefe de Programa de Trasplante Renal
del Hospital Privado Universitario de Córdoba

sanofi

CONTENIDOS

- 01.** Introducción
- 02.** Importancia de la inducción en el trasplante renal
- 03.** Descripción de la Timoglobulina
- 04.** Administración del medicamento e indicaciones
- 05.** Prevención de infecciones oportunistas
- 06.** Situaciones especiales
- 07.** Conclusiones
- 08.** Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Este material tiene el objetivo de brindar **una guía práctica de uso de Timoglobulina** en el paciente que recibe un trasplante renal.

Se abordarán generalidades sobre las indicaciones posibles, administración de la droga, ajuste de dosis pos trasplante y recomendaciones en el seguimiento del paciente al alta sanatorial.

02. IMPORTANCIA DE LA INDUCCIÓN EN EL TRASPLANTE RENAL

La función renal y consecuente funcionalidad del injerto es uno de los principales determinantes de la supervivencia del paciente en la población con trasplante renal ^(1,2). A su vez, la principal causa de pérdida del injerto es de origen inmunológico motivada por el inadecuado control de la alorespuesta ⁽³⁾. Los eventos de rechazo agudo tienen su mayor incidencia en las proximidades del trasplante y su adecuada prevención y control podrían evitar daño al injerto y prevenir la aparición tardía de rechazo humoral y sus consecuencias en la sobrevida del injerto y paciente ⁽⁴⁻⁶⁾. En este sentido el uso de la inducción permite controlar el inicio de la respuesta inmune contra el injerto, propiciada por la reacción inflamatoria en el órgano generada por el proceso de isquemia-reperusión por un lado y por los niveles de drogas inmunosupresoras no optimizados por el inicio reciente, por el otro.

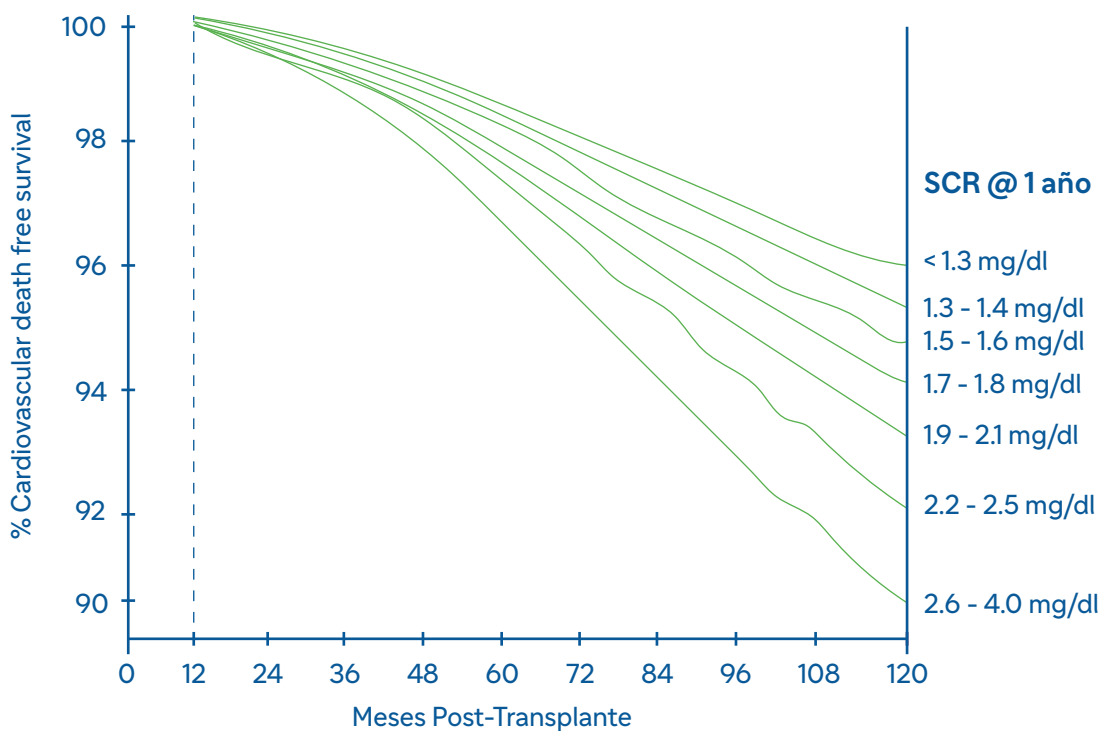


Figura 1. Muerte cardiovascular según creatininemia a 12 meses del trasplante renal ⁽¹⁾

03. DESCRIPCIÓN DE LA TIMOGLOBULINA

La Timoglobulina es un anticuerpo policlonal purificado derivado de conejos inmunizados con timocitos humanos. Los blancos inmunológicos del fármaco se centran en numerosos antígenos de los linfocitos T (CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD28, CD45, el receptor de las cel T, CD154, entre otros) además de moléculas de adhesión leucocitaria y antígenos de las células Natural Killer (CD 16 y CD 56). Su administración produce depleción de las células T circulantes además de interferir con la adherencia de los leucocitos a los endotelios y su migración a los tejidos⁽⁷⁾.

El uso de Timoglobulina como inducción ha demostrado en estudios controlados reducir la tasa de rechazo agudo en los pacientes de cualquier riesgo inmunológico, siendo claramente más eficaz que los anticuerpos monoclonales no depletoreos y con un perfil de seguridad comparable⁽⁸⁻¹⁰⁾.

En estudios basados en el uso habitual de la medicación, el empleo de inducción con Timoglobulina se ha asociado a mejor supervivencia del paciente y del injerto a 5 años⁽¹¹⁾.

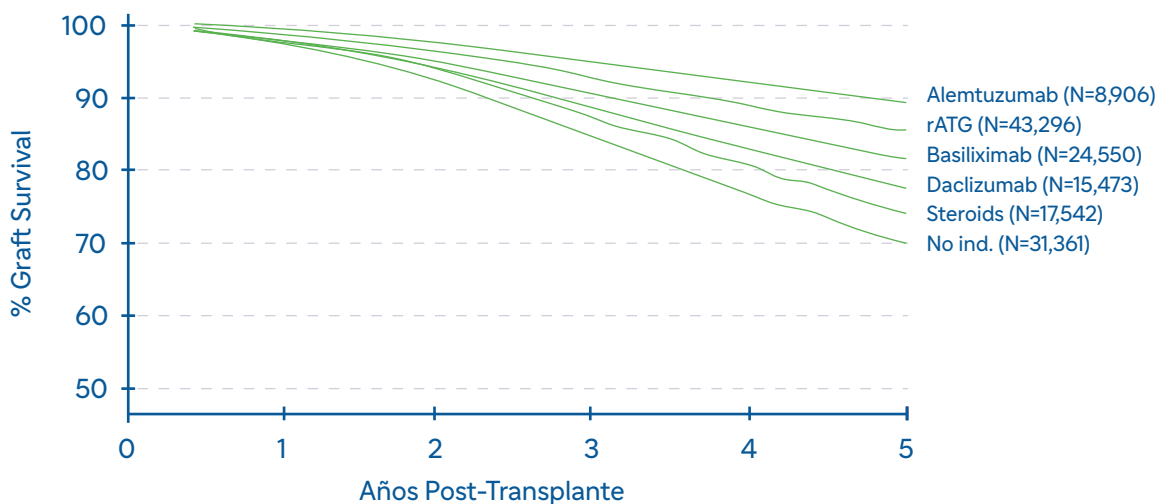


Figura 2. Supervivencia ajustada a 5 años según las drogas inductoras más utilizadas en protocolos de trasplante renal. Ajuste por número de drogas inmunosupresoras, edad del receptor y del donante, género, raza, HLA, cross match contra panel, tiempo de isquemia, status diálisis, trasplante previo, enfermedad de base, causa de muerte del donante y donante vivo. rATG: timoglobulina antilinfocito.

04. ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO E INDICACIONES

Para el uso de Timoglobulina como inducción en trasplante renal se sugiere que se administre en dosis de 1 a 1,5 mg/kg/día durante 2 a 9 días (dosis total acumulada entre 2 y 13,5 mg/kg)⁽¹²⁾, aunque en la literatura existen publicaciones con esquemas de dosis alternativos (ej. 5 mg/kg dosis única)⁽⁷⁾. Análisis retrospectivos sugieren que para este fin las dosis acumuladas menores de 3 mg/kg podrían ser insuficientes mientras que en poblaciones de alto riesgo inmunológico no sería necesario superar los 7,5 mg/kg⁽¹³⁾. En modelos experimentales además de la depleción de células T, la Timoglobulina tiene un efecto inhibitor sobre la adhesión y migración leucocitaria inducida por la inflamación aguda que podría limitar el daño por isquemia reperusión y la activación inmune potenciada por ésta⁽¹⁴⁾. En un estudio clínico prospectivo randomizado, la administración previa a la reperusión del injerto redujo la función retrasada del injerto y la tasa de rechazo agudo⁽¹⁵⁾.

En nuestra práctica habitual la administramos a dosis diarias de 1,5 mg/kg/día y se redondea para el múltiplo de 25 mg más cercano. En la población de bajo riesgo inmunológico utilizamos en total 2 o 3 dosis mientras que en la población de alto riesgo inmunológico (PRA distinto de 0%, receptora madre o esposa, receptor joven, retrasplante, multigesta, politransfundido, trasplante ABO incompatible) utilizamos 5 dosis. Podría además considerarse su uso en pacientes con alto riesgo de función retrasada del injerto, ya sea por las características del donante o por las horas de isquemia fría.

Población	Dosis de Timoglobulina sugerida	Duración del tratamiento
Alto riesgo inmunológico	1,5 mg/kg/día	5 dosis
Bajo riesgo inmunológico	1,5 mg/kg/día	2-3 dosis

Tabla 1. Esquema de dosis propuesto según el perfil inmunológico del paciente y del tipo de donante seleccionado.

La infusión se inicia luego de iniciado los esteroides EV (para minimizar el síndrome de liberación de citoquinas) y antes de la reperusión del órgano, administrándose durante 6 horas por bomba de infusión.

Si bien se recomienda su administración por una vía central, existen numerosas publicaciones donde se administró por vía periférica sin complicaciones (en la práctica la primera dosis se inicia antes de ingresar a quirófano por vía periférica).

En la Tabla 2 se describe la evolución y características de los pacientes con administración de Timoglobulina intraoperatorio versus uso posoperatorio en donde se puede observar una menor falla del injerto con uso intraoperatorio, menor episodios de rechazo, entre otras variables.⁽¹⁵⁾

	Uso intraoperatorio (n=27) (%)	Uso posoperatorio (n=31) (%)
Falla del injerto	4 (14,8)*	11 (35,5%)
Rechazos en total	1 (3,7)	5 (16)
Rechazos celulares	1 (3,7)	2 (6,5)
Rechazos humorales	0	9,7
Reactivación CMV a 6 meses	3,7	6,5
Estadía por trasplante	7,5**	11

*p<0,05 ; p=0,02. CMV: Citomegalovirus.

Tabla 2. Evolución de los pacientes según se use Timoglobulina intraoperatoria o posoperatoria.

Es necesario monitorear diariamente el recuento de plaquetas y leucocitos; ajustando la dosis según su recuento como se muestra en la Tabla 3⁽¹²⁾.

Recuento de plaquetas y leucocitos	Dosis de Timoglobulina
Plaquetas > 75.000 c/mm ³ y/o leucocitos > 3.000 c/mm ³	Dosis completa
Plaquetas entre 50.000 y 75.000 c/mm ³ y/o leucocitos entre 2.000 y 3.000 c/mm ³	50% de la dosis
Plaquetas < 50.000 c/mm ³ y/o leucocitos < 2.000 c/mm ³	No administrar

Tabla 3. Dosis de Timoglobulina según conteo de plaquetas y leucocitos.

En pacientes con citopenias previas no relacionadas a la administración del medicamento (ej. hiperesplenismo por hipertensión portal) y a criterio del profesional tratante, la droga puede administrarse a dosis habituales y vigilar la evolución diariamente de los parámetros hematológicos antes de cada dosis para decidir su continuidad⁽¹²⁾.

05. PREVENCIÓN DE INFECCIONES OPORTUNISTAS

El uso de inmunosupresión postrasplante renal incrementa la incidencia de infecciones oportunistas requiriendo de las profilaxis antimicrobianas estandarizadas⁽¹⁶⁾.

El uso de Timoglobulina como inducción hace necesaria la profilaxis universal para citomegalovirus (CMV) de al menos 3 meses de duración (6 meses en pacientes receptores seronegativos con donantes seropositivos) con valganciclovir a dosis ajustadas a la función renal, además de los monitoreos habituales de pesquisa de viremia con reacción en cadena de polimerasa (PCR) para detección precoz de las reactivaciones^(16,17)

Serología	Conducta	Duración y seguimiento
D + R - (alto riesgo)	Valganciclovir 450mg cada 12hs vía oral (ajustado a la función renal)	6 meses de profilaxis, seguimiento periodico con PCR
D - R + o D + R + (bajo riesgo)		3 meses de profilaxis, seguimiento periodico con PCR

PCR: Reacción en cadena de polimerasa.

Tabla 4. Esquema de seguimiento y tratamiento propuesto según la serología de CMV del donante (D) y del receptor (R).

06. SITUACIONES ESPECIALES

Debido al mayor poder inmunosupresor de este medicamento, su uso podría incrementar el riesgo de infecciones debiendo valorarse en forma individualizada su uso en ciertas circunstancias:

Edad: en la población de trasplantados renales de más de 60 años la principal causa de muerte es la infecciosa (18). Por otra parte, la pérdida progresiva de la función tímica con la edad podría dificultar el proceso de repoblación linfocitaria homeostática; debiendo considerarse en forma individualizada su uso en este grupo de pacientes, con reducción de dosis total acumulada a partir de los 60 años y considerar alternativas en la población de edades más avanzadas.

Historia de neoplasias: la incidencia de neoplasias se incrementa con el uso de inmunosupresión. En pacientes con historial de estas patologías, en especial las relacionadas a infecciones con virus oncogénicos (VEB, HPV, etc.) como los linfomas, debe evaluarse el riesgo-beneficio de su uso.

Pacientes con historial de inmunodeficiencias: En estos pacientes el efecto de los inmunosupresores administrados incrementa el riesgo infeccioso, debiendo considerarse su situación a la hora de definir el tratamiento a seguir.

Historia de infecciones crónicas: En pacientes portadores de infecciones crónicas (ej virus de la hepatitis V, de la inmunodeficiencia adquirida) debe evaluarse el impacto de la administración de medicación depletoria de células T en la enfermedad y la potencial necesidad de monitoreo y profilaxis específicas.

07. CONCLUSIONES

La **Timoglobulina** como inducción ha demostrado un mejor control de la respuesta inmune con disminución de los eventos de rechazo agudo en estudios controlados y mejoría en la supervivencia del injerto y el paciente en estudios de uso en la vida real. Esto hace que sea de elección en la población de alto riesgo inmunológico (como definida anteriormente) y en dosis reducida en riesgo inmunológico habitual. Además, su uso podría reducir la incidencia de función retrasada del injerto.

En caso de pacientes de edad avanzada o de alto riesgo de infecciones o neoplasias, su uso deberá evaluarse en forma individualizada, ajustando la dosis a administrar.

08. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Decreased renal function is a strong factor for cardiovascular death after renal transplantation. Herwig ULF, Rajendra B, Bruce K. *Transplantation* 2003; Vol. 75, 1291–1295.
- 2- Kidney Function and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Kidney Transplant Recipients: The FAVORIT Trial; D. E. Weinera, M. A. Carpenterb, A. S. Leveya, A. Ivanovab, E. H. Colec, L. Hunsickerd, B. L. Kasiskee, S. J. Kimc, J. W. Kusekf and A. G. Bostomg. *American Journal of Transplantation* 2012; 12: 2437–2445
- 3- Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence; J. Sellare ´, D. G. de Freitas, M. Mengel, J. Reeve, G. Einecke, B. Sis, L. G. Hidalgo K. Famulski, A. Matas and P. F. Halloran. *American Journal of Transplantation* 2012; 12: 388–399
- 4- Long-Term Outcomes after Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients: An ANZDATA Analysis. Philip A. Clayton, Stephen P. McDonald, Graeme R. Russ and Steven J. Chadban; *JASN* 30: 1697–1707, 2019
- 5- Response to treatment and long-term outcomes in kidney transplant recipients with acute T cell-mediated rejection; Yassine Bouatou, Denis Viglietti, Daniele Pievani, Kevin Louis, Jean-Paul Duong Van Huyen, Marion Rabant, Olivier Aubert, Jean-Luc Taupin, Denis Glotz, Christophe Legendre, Alexandre Loupy, Carmen Lefaucheur. *Am J Transplant.* 2019;19:1972–1988.
- 6- Antithymocyte Globulin Is Associated With a Lower Incidence of De Novo Donor-Specific Antibodies in Moderately Sensitized Renal Transplant Recipients. Marissa M. Brokhof, Hans W. Sollinger, David R. Hager, Brenda L. Muth, John D. Pirsch, Luis A. Fernandez, Janet M. Bellingham, Joshua D. Mezrich, David P. Foley, Anthony M. D’Alessandro, Jon S. Odorico, Maha A. Mohamed, Vijay Vidyasagar, Thomas M. Ellis, Dixon B. Kaufman, and Arjang Djamali. *Transplantation* 2014;97: 612-617
- 7- Rabbit Antithymocyte Globulin Induction Therapy in Adult Renal Transplantation. Karen L. Hardinger, Pharm.D. *Pharmacotherapy* 2006;26(12):1771–1783
- 8- Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in Renal Transplantation. Daniel C. Brennan, M.D., John A. Daller, M.D., Ph.D., Kathleen D. Lake, Pharm.D., Diane Cibrik, M.D., and Domingo Del Castillo, M.D. for the Thymoglobulin Induction Study Group*; *N Engl J Med* 2006;355:1967-77.
- 9- Long-Term Results of Rabbit Antithymocyte Globulin and Basiliximab Induction. Daniel C. Brennan & Mark A. Schnitzler. *N Engl J Med* 2008, 359;16
- 10- Daclizumab versus Antithymocyte Globulin in High-Immunological-Risk Renal Transplant Recipients. Christian Noe ´ I, Daniel Abramowicz, Dominique Durand, Georges Mourad, Philippe Lang, _ Miche ` le Kessler, Bernard Charpentier, Guy Touchard, Franc ¸ ois Berthoux, Pierre Merville, Nacera Ouali, _ Jean-Paul Squifflet, Franc ¸ ois Bayle, Karl Martin Wissing, and Marc Hazzan. *J Am Soc Nephrol* 20: 1385–1392, 2009.
- 11- Induction Immunosuppression Improves Long-Term Graft and Patient Outcome in Organ Transplantation: An Analysis of United Network for Organ Sharing Registry Data. Junchao Cai and Paul I. Terasaki. *Transplantation* 2010;90: 1511–1515.
- 12- Timoglobulina. Prospecto de información para prescribir del medicamento; Sanofi.
- 13- Thymoglobulin Dose Optimization for Induction Therapy in High Risk Kidney Transplant Recipients. Cheryle Gurk-Turner, Richa Airee, Benjamin Philosophe, Debra Kukuruga, Cinthia Drachenberg, and Abdolreza Haririan. *Transplantation* 2008;85: 1425–1430
- 14- Visualization of the Effect of Polyclonal Antithymocyte Globulins on Adhesion of Leukocytes. C. Hammer and E. Thein. *Transplantation Proceedings*, 34, 2486–2487; 2002. Multicenter Study in Argentina. Fragale GD, Soler Pujol G, Laham G, y col. *Transplantation* 2020;104: 1746–1751.

08. BIBLIOGRAFÍA

15- A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. William C, Goggins MA, Pascual JA, et al. Transplantation Vol. 76, 798–802, 2003.

16- Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. Hill_P, Cross_NB, Barnett_ANR, Palmer_SC, Webster_AC Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD004759.

17- KDIGO-2009-Transplant-Recipient-Guideline. American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3); Bertram L. Kasiske, Martin G. Zeier, et al.

18- Renal Transplantation in Patients Older Than 60 Years With High Comorbidity. Is There a Survival Benefit? A Multicenter Study in Argentina. Fragale GD, Soler Pujol G, Laham G, y col. Transplantation 2020;104: 1746–1751.

INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS para preescribir o dispensar medicamentos. Mayor información disponible a petición.

ARGENTINA

Sanofi-Aventis Argentina S.A. – Tucumán 1, Piso 4º, C1049AAA,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Tel: (011) 4732-5000
www.sanofi.com.ar



CHILE

Sanofi-aventis de Chile S.A. - Av. Presidente Riesco 5435, of. 1802,
Las Condes, Santiago, Chile
Tel: 233408400
www.sanofi.cl



URUGUAY

Sanofi-aventis Uruguay S.A. - Héctor Miranda 2361 Oficina 1001, CP 11300
Montevideo.
Tel: 2710 3710
www.sanofi.com.uy



PARAGUAY

Sanofi-Aventis Paraguay S.A - Edificio SkyPark, Aviadores del Chaco N° 2581,
Torre 2, Piso 13, Asunción, Paraguay.
Tel: (595) 21 288 1000
www.sanofi.com.py



MAT-AR-2302852.