

Serie

# Trasplante Renal

**La Inducción con una Dosis Alta Unica Intraoperatoria de ATG-Fresenius® Mejora Significativamente la Sobrevida del Injerto Renal sin Incremento de las Reacciones Adversas**

Annals of Transplantation  
18(1):9-22, Ene 2013



# La Inducción con una Dosis Alta Única Intraoperatoria de ATG-Fresenius® Mejora Significativamente la Sobrevida del Injerto Renal sin Incremento de las Reacciones Adversas

El agregado de una dosis alta, única e intraoperatoria de globulina antilinfocitos T (ATG-Fresenius®) a la inmunosupresión convencional se relaciona con el incremento significativo de la sobrevida del injerto renal, sin aumento asociado de la incidencia de neoplasias, enfermedad linfoproliferativa postrasplante, enfermedad por citomegalovirus, infecciones por el virus Herpes zóster, neumonía bacteriana y trombocitopenia en el período posquirúrgico.

## Introducción y método

La inducción intraoperatoria con una dosis alta única de globulina antilinfocitos T (ATG-Fresenius® [ATG-F], 9 mg/kg), en combinación con la inmunosupresión convencional, se considera una estrategia eficaz para reducir las tasas de rechazo agudo y de la función retardada del injerto, así como para prolongar la sobrevida del riñón trasplantado. La inducción intraoperatoria permite tanto optimizar el momento de aplicación de ATG-F como inducir la inmunomodulación.

En este análisis retrospectivo se describe una comparación de la sobrevida a largo plazo de pacientes e injertos y la incidencia de infecciones, neoplasias y otras complicaciones en sujetos receptores de trasplante renal, tratados ya sea sólo con triple terapia inmunosupresora convencional (TTI) o bien con la asociación de TTI e inducción intraoperatoria con altas dosis con ATG-F.

Se reunieron los datos de los pacientes que recibieron un trasplante renal en un único centro entre enero de 1987 y septiembre de 1998. Los participantes fueron tratados ya sea con TTI o bien con la asociación de TTI y una dosis intraoperatoria de 9 mg/kg de ATG-F. La inmunosupresión básica indicada en todos los pacientes consistió en corticoides, ciclosporina A (en 42 pacientes [5.5%] con toxicidad por el fármaco o deterioro de la función del injerto se reemplazó por tacrolimus) y azatioprina (en 69 casos [9%] fue reemplazada durante el seguimiento por micofenolato mofetil por leucopenia o incremento de las transaminasas). La ciclosporina A se inició dentro de las 24 horas de la cirugía, mientras que la azatioprina se indicó luego del procedimiento en dosis de 1 mg/kg por vía oral. Inmediatamente antes del trasplante se administraron 500 mg de metilprednisolona; en el período posquirúrgico se indicó prednisolona en dosis decrecientes, hasta la reducción a 5 mg/día o la suspensión en pacientes con función estable del injerto después de un año de tratamiento.

Los participantes fueron divididos para recibir TTI sola o bien asociada con ATG-F en función de la disponibilidad y el criterio médico. Por un catéter central se administraron 9 mg/kg de ATG-F después del inicio de la anestesia y hasta completar las anastomosis, en una infusión de 60 a 90 minutos. Se indicaron 500 mg de metilprednisolona entre 30 y 60 minutos antes de la administración de ATG-F para reducir la liberación de citoquinas. Dadas las variaciones en los protocolos de profilaxis a lo largo del período de estudio, se llevaron a cabo análisis de subgrupos para la etapa en la cual ambas opciones (TTI sola o asociada con ATG-F) se utilizaron en paralelo. En todos los enfermos que recibieron ATG-F, las concentraciones iniciales de ciclosporina A se ajustaron en niveles menores que en los pacientes tratados sólo con TTI.

Se incluyeron todos los casos de rechazo sospechado o comprobado por biopsia. La terapia de elección consistió en metilprednisolona (5 mg/kg por 5 días consecutivos). En los episodios de rechazo resistente a los corticoides, demostrado por biopsia, se indicó tra-

tamiento de segunda línea con ATG-F por 8 a 10 días, ajustado en función del recuento de linfocitos T. Se prescribió OKT3 como alternativa de tercera elección, de rescate o fundamentalmente en casos de rechazo vascular comprobado por biopsia o de rechazo humoral confirmado por detección de anticuerpos linfocitotóxicos contra células del donante; en este caso, se administró en asociación con sesiones de plasmaféresis. Se analizó la aparición de efectos adversos (neoplasias, infecciones, alteraciones hematológicas, reacciones febriles y marcadores de necrosis hepatocelular). El diagnóstico de infección por citomegalovirus (CMV) se realizó por medio de la determinación de anticuerpos (inmunoglobulinas [Ig] G y M) o de la detección del antígeno viral pp65. Se definió como enfermedad por CMV la presencia de estos datos de laboratorio en el contexto de síntomas (leucopenia, fiebre, aumento de transaminasas, deterioro funcional del injerto, neumonía o la asociación de éstos). Sólo se indicó profilaxis contra CMV en caso de donantes con IgG anti-CMV positiva con receptores negativos. El tratamiento de la infección se realizó a partir de la detección de pp65 con la combinación de ganciclovir y gammaglobulina hiperinmune anti-CMV (Cytotec®) o bien en forma temprana ante la detección de leucopenia.

## Resultados

Fueron incluidos 760 pacientes receptores de trasplante (290 mujeres y 470 hombres; media de edad:  $42.4 \pm 12.3$  años). Mientras que 238 individuos recibieron sólo TTI, un total de 522 fue tratado con TTI y ATG-F. El promedio de la duración del seguimiento fue de  $82.8 \pm 53.1$  meses; el mayor período de observación en la cohorte que sólo utilizó TTI se atribuyó a la introducción previa de este esquema, en comparación con el uso del protocolo combinado con TTI y ATG-F.

Los pacientes y los donantes del grupo de tratamiento con ATG-F y TTI eran mayores en comparación con quienes sólo recibieron TTI; no obstante, no se observaron repercusiones sistemáticas de la edad sobre la tolerabilidad o los resultados a largo plazo. Del mismo modo, el tiempo de isquemia fría fue significativamente menor en el grupo de tratamiento con ATG-F y TTI. Asimismo, esta cohorte contó con una mayor prevalencia de un panel reactivo de anticuerpos (PRA) negativo y menos discrepancias en el fenotipo HLA-AB. Las características restantes fueron similares en ambos grupos.

Se demostró una mayor sobrevida de los pacientes que recibieron ATG-F y TTI; esta diferencia fue creciente a lo largo del tiempo, en relación con la cohorte tratada sólo con TTI. Además, se verificaron beneficios significativos en términos de la sobrevida del injerto, incluso cuando se consideraron los pacientes fallecidos por cualquier motivo como fracaso del injerto o cuando se excluyeron los participantes que murieron con un injerto funcional. Esta reducción en el riesgo de fallo del injerto se demostró durante todo el período de seguimiento ( $p < 0.001$ ). La optimización de la sobrevida del injerto

se asoció con una proporción significativamente mayor de trasplantes funcionantes inmediatamente después del procedimiento. En otro orden, la prevalencia de casi todos los efectos adversos en ambas cohortes fue inferior al 10% para un período de 10 años, con la excepción de las infecciones por CMV y la enfermedad causada por este virus. Se agrega que no se reconocieron diferencias en las combinaciones de seroprevalencia para CMV pretrasplante de receptores y donantes en relación con la terapia con TTI sola o con TTI y ATG-F. Sin embargo, después del trasplante, el 55.6% de los receptores que recibieron inducción desarrollaron anticuerpos IgM contra CMV, en comparación con el 31.1% de los pacientes en quienes no se indicó inducción. Sólo en el subgrupo de donantes positivos para CMV y receptores con serología negativa, la cantidad de casos de enfermedad por el virus fue superior a las formas asintomáticas de la infección. En este sentido, en el subgrupo de receptores positivos para CMV, los sujetos que recibieron ATG-F y TTI se caracterizaron por tasas de sobrevida del paciente y del injerto significativamente más prolongadas que las descritas entre quienes recibieron sólo TTI, a pesar de estrategias similares de profilaxis y tratamiento de la enfermedad por CMV.

Se observó un leve incremento en el recuento de leucocitos en ambos grupos en los primeros días del período posoperatorio. Asimismo, se describió una reducción significativa pero reversible del recuento de plaquetas en ambas cohortes, con un nivel mínimo en el tercer día posterior al trasplante y recuperación de los niveles prequirúrgicos hacia el noveno día. En cambio, en comparación con el grupo que sólo recibió TTI, el recuento de linfocitos T se redujo significativamente en los días 1 a 5 del posoperatorio entre los individuos que recibieron ATG-F y TTI. Se observó una variación similar cuando se consideraron las subpoblaciones de linfocitos T CD4 y CD8. El recuento de linfocitos T se incrementó de forma progresiva durante el seguimiento, aunque sin alcanzar niveles normales. De todos modos, el recuento absoluto de linfocitos T CD4+ sólo fue levemente menor al límite inferior normal, sin que se describiera linfopenia acentuada para esta subpoblación específica. En relación con la aspartato aminotransferasa (AST), no se demostraron alteraciones en ambas cohortes; la media de los valores resultó siempre inferior (TTI sola) o apenas mayor (TTI y ATG-F) al límite superior normal. Se informó un leve incremento en el grupo de terapia combinada (día 6), con normalización posterior.

## Discusión

En coincidencia con otros estudios publicados, el agregado de terapia de inducción intraoperatoria con ATG-F a la TTI convencional prolonga significativamente la sobrevida de los injertos renales. La evolución de los recuentos posoperatorios de leucocitos no difirió entre ambas cohortes, por lo cual ATG-F no se asoció con efectos deletéreos sobre esta población celular. El leve incremento de los leucocitos informados en los primeros 2 días del período posquirúrgico se consideró como parte de la reacción de fase aguda, mientras que los aumentos más destacados en algunos pacientes correspondieron a complicaciones no relacionadas con la inmunosupresión. Por otra parte, los niveles de AST sólo presentaron diferencias mínimas entre ambas cohortes; el leve incremento descrito en los pacientes tratados con ATG-F y TTI, con niveles máximos hacia el sexto día, se normalizó en etapas posteriores. Asimismo, no se comprobaron diferencias en el recuento de plaquetas en el

período posquirúrgico entre ambos grupos de tratamiento, con un descenso leve en el posoperatorio inmediato. En este estudio, se demostró la ausencia de trombocitopenia sistemática inducida por ATG-F.

En concordancia con estudios previos, la inducción intraoperatoria con dosis de 9 mg/kg de ATG-F se vinculó con una reducción acentuada del recuento de linfocitos T periféricos, con máxima inmunosupresión en el momento en que el sistema inmunitario del receptor interactuaba por primera vez con el perfil antigénico del injerto. Esta linfopenia T se mantuvo por al menos 5 días, con recuperación de los niveles prequirúrgicos hacia el día 10 u 11 del posoperatorio. En función de los resultados de otros estudios y de los efectos a largo plazo observados sobre los linfocitos T y sus subpoblaciones, se destaca la importancia de que la dosis acumulada de ATG-F resulte eficaz sin inducir inmunosupresión excesiva. En este sentido, tanto los linfocitos T totales como las subpoblaciones de linfocitos T CD4+ y CD8+ se encontraban levemente por debajo del límite inferior normal al momento del alta hospitalaria. La incidencia de neoplasias, incluidos los trastornos linfoproliferativos postrasplante, no se incrementó en los pacientes que recibieron ATG-F y TTI, en comparación con aquellos tratados sólo con TTI en el período de observación de 10 años. Además, en el presente análisis, la inducción con una dosis alta única de ATG-F no se vinculó con el aumento significativo de la incidencia de complicaciones infecciosas cuando se la comparó con el uso de TTI sola, con la excepción de los casos de infecciones por CMV. Este agente es uno de los principales patógenos en los pacientes con trasplante renal; la incidencia y la gravedad de la enfermedad por CMV dependen tanto de la serología del donante y del paciente como del grado de inmunosupresión. Las mayores tasas de infección y la evolución más grave se observan en sujetos trasplantados seronegativos que reciben órganos de donantes seropositivos. Además de esta primoinfección, deben diferenciarse las reactivaciones y los casos de superinfección. Las infecciones asintomáticas se reconocen mediante la detección de anticuerpos, y la distinción entre enfermedad e infección resulta relevante para la comparación de datos de diferentes centros. La reducción de la frecuencia y la severidad de la enfermedad por CMV postrasplante puede requerir el uso de profilaxis o la indicación de terapia temprana. En relación con la frecuencia y la magnitud de esta afección, se ha informado que la administración prolongada de ATG-F podría asociarse con efectos deletéreos, en comparación con la indicación de una dosis alta única. Este aumento de las infecciones por CMV podría atribuirse a la depleción prolongada de linfocitos T CD4+. De todos modos, los resultados deben interpretarse con precaución, dada la escasa cantidad de pacientes en los estudios previos, la falta de datos y el uso de diferentes esquemas de inmunosupresión y de profilaxis para CMV.

## Conclusiones

El agregado de una dosis alta única intraoperatoria de ATG-F a la inmunosupresión convencional se relaciona con el incremento significativo de la sobrevida del injerto renal, sin aumento asociado de la incidencia de neoplasias, enfermedad linfoproliferativa postrasplante, enfermedad por CMV, infecciones por virus Herpes zóster, neumonía bacteriana y trombocitopenia en el período posquirúrgico. Esta estrategia se correlaciona con una elevada protección del injerto y una reducida incidencia de efectos adversos.

**Título original:** High Graft Protection and Low Incidences of Infections, Malignancies and Other Adverse Effects with Intraoperative High Dose ATG-Induction: A Single Centre Cohort Study of 760 Cases

**Autores:** Kaden J, Völp A, Wesslau C

**Fuente:** Annals of Transplantation 18(1): 9-22, Ene 2013

## Comentario crítico

# El uso de ATG-F en una única dosis como inducción es seguro y eficaz

El trasplante renal es, sin dudas, el tratamiento de elección en la enfermedad renal crónica en estadio 5. Hoy, gracias a los modernos tratamientos inmunosupresores y al conocimiento de la inmunobiología, la incidencia de rechazo agudo ha dejado de ser un problema en estos pacientes.

En los tratamientos modernos se eligen esquemas de inmunosupresión que sean seguros y que brinden gran eficacia, lo que posibilita una óptima profilaxis del rechazo y la mayor sobrevida del injerto y del paciente.

Luego del primer año del trasplante renal, la causa principal de la pérdida del injerto es la muerte del paciente con injerto funcional. Entre las causas de óbito están las de origen cardiovascular, los tumores y las infecciones. Otra causa importante de pérdida del injerto después del primer año se atribuye al daño de origen inmunológico. Recientemente, se publicó un artículo de gran interés de un grupo alemán acerca del uso de globulina antilinfocitos T (ATG-Fresenius® [ATG-F]) como inducción en una única dosis de 9 mg/kg intraoperatoria, y se evaluaron la seguridad, la eficacia y la sobrevida del injerto a largo plazo. Los autores analizaron tres diferentes regímenes de administración de ATG-F: el uso de monoterapia y dos regímenes clásicos de ATG-F asociada con la inmunosupresión

tradicional. Los investigadores destacaron que en ambos esquemas de administración de ATG-F no hubo diferencias en algunos de los criterios de valoración analizados. Por ejemplo, se observó un efecto inmunosupresor similar y específico sobre las subpoblaciones linfocitarias. A su vez, es muy importante la observación de que el uso de una dosis intraoperatoria de ATG-F resulta de gran eficacia y seguridad, sin producir inmunosupresión excesiva ni efectos adversos inesperados.

Un hallazgo de jerarquía, y tal vez lo más importante del análisis de los datos, es la mayor sobrevida del injerto en el grupo de pacientes que recibió ATG-F en una sola dosis, en comparación con el grupo de individuos que recibieron ATG-F en la forma tradicional.

Este estudio proveyó información útil respecto del uso de ATG-F en dosis alta única (9 mg/kg), administrada en forma intraoperatoria. La utilización de esta estrategia provee seguridad y eficacia, en forma similar al esquema clásico, sin aumentar los efectos adversos y con la mejora de la sobrevida del injerto a largo plazo.

Sin dudas, el uso de inducción es de gran importancia y de indicación cada vez más amplia. En mi opinión, las dosis únicas de ATG-F deberían utilizarse en forma indistinta respecto del modo clásico de uso de anticuerpos policlonales.

### Dr. Mariano Tomás Arriola

Subjefe de Nefrología y Trasplante Renal, Clínica de Nefrología, Urología y Enfermedades Cardiovasculares, Santa Fe, Argentina;  
Jefe de Trasplante Renal, Hospital José M. Cullen, Santa Fe, Argentina

ATG-FRESENIUS®. Globulina anti-linfocito T humano de suero de conejo 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Venta bajo receta. Industria alemana. COMPOSICION: Cada ml contiene: Globulina anti-linfocito T humano de suero de conejo 20,00 mg; excipientes c.s. ACCION TERAPEUTICA: Inmunosupresor específico. INDICACIONES: ATG-FRESENIUS® está indicado en combinación con otros medicamentos inmunosupresores; generalmente se administra para las indicaciones siguientes: prevención del rechazo agudo del trasplante en pacientes que reciben trasplantes alogénicos de órganos sólidos, tratamiento del rechazo agudo resistente a corticosteroides después de un trasplante alogénico de órganos sólidos, acondicionamiento previo al trasplante de células madre (TCM), tratamiento de la anemia aplásica severa o moderada. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: ATG-FRESENIUS® debe ser prescrito solamente por médicos con experiencia en la utilización de terapias inmunosupresoras y administrado bajo supervisión médica calificada. La dosis de ATG-FRESENIUS® depende de la indicación, basándose las recomendaciones de la dosis en el peso corporal. Prevención del rechazo agudo del trasplante en pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos alogénicos. Tratamiento estándar: El rango recomendado de la dosis es de 2 a 5 mg/kg/d. La terapia debería comenzar el día del trasplante de modo pre-, intra-, o inmediatamente postoperatorio, siendo la duración recomendada del tratamiento de 5 a 14 días. Terapia de dosis alta única: En pacientes sin un riesgo inmunológico aumentado; la dosis recomendada es 9 mg/kg iniciada de modo pre-, intra-, o inmediatamente postoperatorio. Terapia de dosis alta única más terapia estándar acordada: En pacientes de alto riesgo inmunológico; la dosis recomendada es 9 mg/kg seguida de 3 mg/kg/d a lo largo de 3 a 4 días. Tratamiento del rechazo agudo resistente a corticosteroides después de un trasplante alogénico de órganos sólidos: El rango recomendado de la dosis es de 3 a 5 mg/kg/d. La duración del tratamiento variará generalmente entre 5 y 14 días. Acondicionamiento previo al trasplante de células madre. ATG-FRESENIUS® como parte de regímenes de acondicionamiento mieloablativos para el TCM alogénico: El rango recomendado de dosis es de 10 a 30 mg/kg/d comenzando generalmente desde el día -3 hasta el día -1 anterior al TCM. ATG-FRESENIUS® como parte de regímenes de acondicionamiento de toxicidad reducida para el TCM alogénico: El rango recomendado de dosis es de 5 a 10 mg/kg/d comenzando generalmente desde el día -4 hasta el día -1 anterior al TCM. Tratamiento de la anemia aplásica severa o moderada. La dosis recomendada es de 5 mg/kg/d a lo largo de 5 días. ATG-FRESENIUS® no está indicado para inyectar directamente, debiendo ser diluido en solución de cloruro sódico 0,9% antes de la administración intravenosa al paciente. Debe infundirse durante un período de 4 horas como mínimo (tratamiento estándar) o de 0,5 a 2 horas (tratamiento único de dosis alta). Debe garantizarse un seguimiento cuidadoso del paciente para determinar la existencia de cualquier síntoma indicativo de reacción anafiláctica. En el caso de administración periférica, deberá elegirse un vaso grande con un gran volumen de flujo sanguíneo. Se ha visto que la tolerancia sistémica y local mejora si antes de la infusión se administran hidrocorticosteroides y/o antihistamínicos. No se debe añadir heparina sódica a ATG-FRESENIUS® solución para infusión ni tampoco se debe administrar por la misma vía. ATG-FRESENIUS® no se debe usar si la solución no tiene un aspecto transparente o si tiene un aspecto opalescente. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o sus excipientes. Pacientes con infecciones bacterianas, virales, micóticas o parasitarias no controladas. Pacientes con trasplante de órgano sólido con trombocitopenia severa (< 50.000 plaquetas/ $\mu$ l). Pacientes con tumores malignos excepto en casos en los que se realiza un trasplante de células madre como parte del tratamiento. En el caso de pacientes inmunodeprimidos, está contraindicada la vacunación con virus vivos atenuados. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Los pacientes que reciben ATG-FRESENIUS® deben ser atendidos en instalaciones equipadas y provistas con recursos de laboratorio y médicos adecuados para proporcionar tratamiento de emergencia si es necesario. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad con la administración de ATG-FRESENIUS®, recomendándose determinar si el paciente tiene una predisposición alérgica antes de su primera administración; en caso de re-exposición en forma de re-tratamiento con ATG-FRESENIUS® o tratamiento con preparaciones de inmunoglobulina de conejo de otros fabricantes, el riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica es mayor. El tratamiento con ATG-FRESENIUS® se debe interrumpir o abandonar en pacientes con trasplante de órgano sólido que desarrollan trombocitopenia < 50.000 plaquetas/ $\mu$ l. ATG-FRESENIUS® debe ser administrado con especial cuidado en pacientes con enfermedades hepáticas, pudiendo agravarse trastornos de coagulación preexistentes; deben vigilarse los parámetros de trombocitos y coagulación. ATG-FRESENIUS® debe ser administrado con especial cuidado en pacientes con trastornos cardiovasculares conocidos o sospechados; en pacientes con hipotensión o descompensación cardíaca con síntomas ortostáticos se debe considerar la ralentización/interrupción de la perfusión. Los pacientes tratados con ATG-FRESENIUS® tienen un riesgo aumentado de desarrollo de infecciones bacterianas, virales, micóticas, y/o parasitarias. Durante el tratamiento con ATG-FRESENIUS®, se deberá advertir a los pacientes que las vacunas de virus inactivados quizás sean menos eficaces, y se contraindica la vacunación con virus vivos atenuados. Al igual que con la administración de otros medicamentos preparados utilizando componentes humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos con el uso de ATG-FRESENIUS®. ATG-FRESENIUS® concentrado para solución para perfusión no se debe mezclar con glucosa, sangre, derivados de la sangre, soluciones que contienen lípidos, ni heparina de sodio. Embarazo y lactancia: Se deberá actuar con precaución al prescribir a mujeres embarazadas. Como mínimo, la inmunoglobulina humana puede penetrar potencialmente la barrera placentaria o ser excretada en la leche materna humana, por lo que la decisión de tratar a mujeres embarazadas o en período de lactancia deberá estar basada en una evaluación de riesgo/beneficio. Uso en pediatría: La experiencia en pacientes pediátricos es limitada. Interacciones medicamentosas: La coadministración de ATG-FRESENIUS® y otros medicamentos inmunosupresores puede aumentar el riesgo de infección, trombocitopenia y anemia. Los niveles efectivos en la sangre de inhibidores de calcineurina pueden reducir la eficacia de ATG-FRESENIUS®, recomendándose la infusión de ATG-FRESENIUS® antes de la administración del inhibidor de calcineurina. REACCIONES ADVERSAS: Frecuentes: pancitopenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia; taquicardia; fotofobia; vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal, estomatitis; pirexia, escalofríos, astenia, dolor torácico, hipertermia, inflamación de las mucosas, edema periférico; hiperbilirrubinemia; shock anafiláctico, reacción anafiláctica, hipersensibilidad; infección por CMV, infección del tracto urinario, sepsis bacteriana, neumonía, pielonefritis, infección por herpes, influenza, candidiasis oral, bronquitis, rinitis, sinusitis, nasofaringitis, infección cutánea; aumento de creatinina en sangre, positivo para antígeno de citomegalovirus, aumento de proteína C reactiva; hiperlipidemia; mialgia, artralgia, dolor de espalda, rigidez musculoesquelética; trastorno linfoproliferativo; cefalea, temblor, parestesia; necrosis tubular renal, hematuria; disnea, tos, epistaxis; eritema, prurito, erupción; sofoco, hipotensión, enfermedad veno-oclusiva, hipertensión. Poco frecuentes: policitemia; hernia inguinal, esofagitis péptica, dispepsia; edema; infección en el sitio del catéter, infección por virus de Epstein-Barr, infección gastrointestinal, erisipela, infección de herida; aumento de las enzimas hepáticas; retención de líquidos, hipercolesterolemia; insuficiencia renal, necrosis renal; dermatitis medicamentosa; shock, linfocel. Reacciones adversas de interés especial: Síntomas relacionados con la liberación de citoquinas, incluyendo fiebre, escalofríos, cefalea, náuseas, vómitos, taquicardia y cambios circulatorios. Reacciones de hipersensibilidad, como sofocos, erupción, eritema, disnea con o sin broncoespasmo, tos, enfermedad del suero; la ocurrencia de anafilaxia/shock anafiláctico requiere la finalización inmediata de la perfusión. Cambios hematológicos, observándose comúnmente trombocitopenia y leucopenia transitorios, y anemia; se han informado casos raros de hemólisis con la administración de ATG-FRESENIUS®. Infecciones: con susceptibilidad aumentada a las infecciones bacterianas, virales o de origen micótico. Malignidad: aunque su prevalencia después del tratamiento con ATG-FRESENIUS® ha sido generalmente baja en todos los estudios y publicaciones y es comparable con aquella observada con otros medicamentos inmunosupresores; entre ellas, la enfermedad linfoproliferativa es una malignidad frecuentemente comunicada. PRESENTACIONES: Envase conteniendo 1 frasco ampolla por 5 ml. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Dic-2010.



# ATG-Fresenius®

## Fuerza Controlada

### LA TERAPIA QUE PIENSA EN FUTURO

ATG-FRESENIUS® - MÁS ALLÁ DE LA INMUNOSUPRESIÓN EFICAZ



### Beneficios en trasplante de órganos

La inducción con ATG-FRESENIUS®:

- ↓ **Disminuye** la incidencia y severidad del rechazo agudo<sup>1</sup>.
- ↓ **Reduce** en forma significativa la función retardada del injerto y la necesidad de diálisis<sup>2</sup>.
- ↑ **Mejora** la sobrevida del paciente y del injerto<sup>3</sup>.
- ⊖ **No incrementa** el riesgo de linfoma no Hodgkin<sup>4</sup>.
- ↓ **Presenta menor** incidencia de enfermedad por CMV respecto a otros anticuerpos policlonales<sup>5</sup>.

La inducción con ATG-FRESENIUS® ofrece un óptimo balance entre eficacia y seguridad<sup>1-5</sup>.

**Referencias:** **1-** Samsel R et al. Safety and efficacy of high-dose ATG bolus administration on revascularization in kidney graft patients – long term results. *Ann Transplant* 2008; 13(1): 32–39. **2-** Kyllönen L E et al. Single Bolus Antithymocyte Globulin Versus Basiliximab Induction in Kidney Transplantation With Cyclosporine Triple Immunosuppression: Efficacy and Safety. *Transplantation* 2007; 84: 75–82. **3-** Kaden J et al. Improved long-term survival after intra-operative single high-dose ATG-Fresenius induction in renal transplantation: A single centre experience. *Ann Transplant* 2009; 14 (3): 7–17. **4-** Opelz G et al. Disassociation Between Risk of Graft Loss and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma With Induction Agents in Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 2006; 81: 1227–33. **5-** Ducloux D et al. Long term toxicity of antithymocyte globulin induction may vary with choice of agent: a single-center retrospective study. *Transplantation* 2004; 77: 1029–33.



neovii



GADOR EN TRASPLANTES

Gador   
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>