

Resumen. El trasplante renal (TR) es actualmente la mejor opción de terapia renal sustitutiva. Entre las estrategias dirigidas a mejorar tanto la supervivencia del TR como la del paciente, aquellas encaminadas a reducir y adaptar la inmunosupresión junto a las que intentan lograr una mayor tolerancia inmunológica están cobrando un protagonismo creciente. El basiliximab y la timoglobulina son actualmente los dos fármacos inmunosupresores más empleados en la terapia de inducción al TR. Sus mecanismos de acción son diferentes, mientras que sus efectos son similares en cuanto a la supervivencia del injerto y del paciente. Los estudios prospectivos en este campo entrañan múltiples dificultades y, por tanto, son escasos, por lo que nuestra evidencia científica se basa en trabajos retrospectivos. Haciendo uso de nuestra amplia casuística en TR, proponemos un estudio para comparar incidencia de neoplasias malignas (objetivo primario), infecciones, rechazo agudo, supervivencia del injerto censurada por mortalidad y supervivencia del paciente (objetivos secundarios) según el esquema de inmunosupresión de inducción recibido.

Palabras clave. Terapia de inducción, basiliximab, timoglobulina, trasplante renal, neoplasia, infecciones, rechazo agudo, supervivencia del injerto renal, supervivencia del paciente.

Abstract. Renal transplantation (RT) is currently the best therapeutic option for chronic renal disease. To ensure both patient and graft survival, strategies strived to reduce and adapt immunosuppression together with those aimed to improve immunological tolerance are becoming crucial. Basiliximab and thymoglobulin are currently the two immunosuppressive drugs most used in RT induction therapy (IT). While its mechanisms of action are different, their effects are similar in terms of both graft and patient survival. Unfortunately, knowledge on this topic is mainly based on retrospective studies since prospective ones are scarce due to different reasons. Using our extensive RT casuistry, we propose a study to compare the incidence of malignant tumors (primary objective), infections, acute rejection, graft survival censored for patient mortality and patient survival (secondary endpoints) according to the IT received.

Key words. Induction therapy, basiliximab, thymoglobulin, renal transplantation, malignant tumor, infection, acute rejection, graft survival, patient survival.

INDICE:

	Página
1. CUERPO DEL TRABAJO FIN DE MASTER	3
1.1 INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN	3
1.2 OBJETIVOS	6
1.3 HIPÓTESIS	7
1.4 METODOLOGÍA	7
1.4.1 Diseño	7
1.4.2 Sujetos	7
1.4.3 Variables a estudio	8
1.4.4 Recogida de variables	14
1.4.5 Análisis de datos	14
1.4.6 Dificultades y limitaciones	15
1.5 PLAN DE TRABAJO	15
1.6 ASPECTOS ÉTICOS	16
1.7 APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA	17
1.8 PRESUPUESTO	17
2. BIBLIOGRAFÍA	19
3. ANEXOS	20

1. CUERPO DEL TRABAJO FIN DE MASTER

1.1 INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN

El TR es actualmente la mejor opción de terapia renal sustitutiva (TRS). Ello se debe a su menor índice de mortalidad, mejor calidad de vida y ahorro económico a partir del 2º año frente al coste del tratamiento dialítico.

De acuerdo con datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), la incidencia y prevalencia de TR en 2013 respecto al total del TRS fue de 4,27% y 51,7% respectivamente, existiendo una clara tendencia de incremento. La causa más común de pérdida del injerto renal es el propio fallecimiento del paciente, mientras que las causas más frecuentes de fallecimiento con injerto renal funcionante son las enfermedades cardiovasculares (40%) y las neoplasias (39%).

El objetivo del TR es proporcionar al paciente un riñón sano, funcional y con la mayor supervivencia posible. Para ello, puesto que se trata de un trasplante alogénico y según las compatibilidades inmunológicas, se debe utilizar farmacoterapia inmunosupresora mientras el injerto sea funcionante. Los efectos secundarios más graves con el uso de esta inmunosupresión crónica son las infecciones, el daño vascular y las neoplasias. El riesgo de neoplasia aumenta con el tipo, potencia y efecto acumulado de la inmunosupresión.

Actualmente, el tratamiento inmunosupresor se divide en dos fases: inducción y mantenimiento. La terapia de inducción, esto es, el uso inicial de fármacos de acción rápida y gran potencia inmunosupresora, se ha visto estandarizado desde 1980 con la publicación de las primeras series de casos con menores números de rechazos y aumento de supervivencia del injerto.

Los anticuerpos monoclonales así como los policlonales, empleados para la terapia de inducción, son los de mayor potencia. Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), clásicamente empleados en bi y triterapia de mantenimiento, también favorecen la progresión tumoral vía síntesis de factores como el factor de crecimiento

beta (TGF-beta), favoreciendo la neoangiogénesis por la expresión elevada del factor de crecimiento endotelial (VEGF) y con la síntesis de citoquinas como la interleukina-6 (IL-6) que aumenta la proliferación de linfocitos B inducidos por el virus de Epstein – Barr (VEB) [1]. La azatioprina también aumenta el riesgo de cáncer, principalmente cutáneo de células escamosas, al inhibir la reparación celular [1]. En cambio, algunas neoplasias vienen mediadas por la acción de virus oncogénicos (VKB en cáncer de células de Merkel, VHH-8 en Sarcoma de Kaposi, VPH en cáncer de células escamosas, VEB en síndromes linfoproliferativos (SLP)).

El análisis de un registro de 175.000 pacientes trasplantados de órgano sólido, de los cuales el 58% eran de riñón, mostró riesgo aumentado de cáncer con respecto a la población general [2]. Además se observó que la incidencia de tumores dependía, entre otros factores, del órgano trasplantado. El tumor más frecuente fue el sarcoma de Kaposi seguido de tumores cutáneos no melanomas y linfoma no Hodgkin [2]. Concretamente en el trasplante renal hay un mayor riesgo de cáncer renal, siendo más frecuente su desarrollo en los riñones nativos. Claramente existen otros factores que favorecerán el desarrollo de tumores, como es la exposición solar para el cáncer cutáneo, tabaquismo para el cáncer de vías urinarias y pulmón, y periodos prolongados en hemodiálisis para el cáncer renal [3].

Si nos centramos en la terapia de inducción, actualmente hay una gran variedad de fármacos disponibles, siendo los más empleados el basiliximab (anti-IL2) en Europa y la timoglobulina (rATG) en EEUU. Otros ejemplos son el OKT3 o anticuerpo frente a CD3 y el alemtuzumab o anticuerpo frente a CD52. Este último es un anticuerpo monoclonal humanizado panlinfocítico (frente células B y T). El anti-IL2 es el único anticuerpo contra el receptor de la IL-2 actualmente comercializado, cuya efectividad fue descrita en un metaanálisis publicado en 2004 que recogía 38 ensayos y cerca de 5000 pacientes [4]. El anti-IL2 se administra en dos dosis de 20 mg los días 0 y 4 del trasplante renal. Su efecto desaparece a la semana de la administración y no tiene efecto acumulativo junto con la inmunosupresión de mantenimiento.

La rATG es un anticuerpo policlonal frente a epítomos específicos de células T, incluyendo CD2, CD3, CD4, CD8⁺, CD 11^a, CD18, CD25, HLA-DR y HLA-I. Aunque no es formulación genérica, comúnmente nos referimos a la producida en conejos a

partir de timocitos humanos. Su potencia inmunosupresora es mayor que la del anti-IL2, induciendo linfopenia tanto en la sangre como en el bazo y nódulos linfáticos. Su efecto persiste durante años, participando por tanto de forma indirecta en el esquema de mantenimiento. La dosis acumulativa óptima se postula entre 5,7 – 6 mg/kg, siendo las inferiores a 3 mg/kg no efectivas en el rechazo. Se administra en dosis alternas aunque se postula un posible beneficio mayor en su administración en forma única [5]. Sus efectos adversos más inmediatos son las reacciones anafilácticas (anecdóticas con la administración de premedicación), leucopenia, plaquetopenia e hipotensión. Los más tardíos son las infecciones como la viremia por BK y las neoplasias.

Desde el conocimiento del mecanismo de acción de la rATG, es lógico pensar que podría disminuir también el proceso inflamatorio que mantiene el retraso en la función del injerto. Hay evidencia emergente de que la rATG podría estar relacionada con mejores resultados que el anti-IL2 en algunas poblaciones. En 2006 se publicó en The New England Journal of Medicine un ensayo clínico aleatorizado no ciego que comparaba ambos fármacos a dosis reales en 278 pacientes, observando un descenso en la incidencia y severidad de rechazos en la rama de la rATG, siendo la supervivencia del paciente y del injerto la misma en 12 meses. Este estudio no incluyó pacientes de alto riesgo inmunológico [6]. Otro estudio observacional con trasplantes renales recogidos desde 1998 – 2003, en los cuales menos de la mitad de pacientes recibieron tacrolimus (FK), mostraba mayor reducción de rechazo a los 12 meses con rATG con supervivencia similar a los 24 meses del seguimiento [7]. En cambio, numerosos estudios con pequeña muestra publicados en la última década, muestran resultados similares (siendo los objetivos principales el rechazo y la supervivencia del paciente y del injerto renal) entre anti-IL2 y rATG en trasplantes de bajo riesgo inmunológico [8].

En cuanto a la participación de la rATG en el retraso de la función del injerto renal, actualmente se está desarrollando un ensayo clínico con la hipótesis de su superioridad frente al anti-IL2 en la prevención de necrosis tubular aguda (NTA) cuando se administra de forma intraoperatoria [9].

Los resultados publicados a día de hoy no muestran diferencias en la incidencia de infecciones (siendo contradictorios en el caso del CMV) [6,10] y neoplasias a 5 años de seguimiento [7]. Aunque, desde el punto de vista biológico, resulta poco plausible

afirmarlo con tan poco periodo observacional, puesto que se trata de enfermedades como los SLP, con latencia de aparición mucho mayor en la mayoría de casos.

Al realizar una revisión de la literatura publicada sobre la inmunosupresión en el trasplante, nos damos cuenta que el tamaño de la muestra necesario para alimentar un ensayo prospectivo buscando la superioridad de terapia así como el tiempo necesario de seguimiento para el desarrollo de procesos neoplásicos como SLP son casi prohibitivos. Es por ello que nuestra evidencia se basa en pequeños estudios que proporcionan información clínicamente relevante que no puede ser alcanzada de otro modo. Gracias a los nuevos avances en el campo de la estadística, el sesgo por la falta de aleatorización se minimiza con técnicas que tienen en cuenta las características clínicas basales que puedan influir en el resultado. Por otro lado, estos pequeños estudios son, en la mayoría de ocasiones, espejo de la actividad asistencial hospitalaria, ofreciéndonos resultados más reales que los obtenidos en ensayos clínicos, tanto por el tipo de paciente como por las dosis empleadas.

1.2 OBJETIVOS

El objetivo principal de este proyecto es contribuir al desarrollo de una estrategia farmacológica de inmunosupresión que reduzca los efectos perniciosos del propio tratamiento con vistas a prolongar la supervivencia de los pacientes con la menor comorbilidad posible. Pensamos que este objetivo principal puede derivarse de la consecución de otros objetivos relacionados, tales como:

- Determinar la incidencia de neoplasia en el paciente con trasplante renal según el tipo y dosis de inmunosupresión recibida
- Identificar los factores de riesgo neoplásico no relacionados con la inmunosupresión presentes en el paciente con trasplante renal
- Estudiar la relación riesgo-beneficio del tratamiento inmunosupresor en cuanto a infecciones y rechazo.
- Conocer la supervivencia del injerto censurada por mortalidad
- Calcular la supervivencia del paciente de los diferentes protocolos, tanto de inducción como de mantenimiento, durante el periodo de estudio.

1.3 HIPÓTESIS

Tras la revisión bibliográfica comentada, y apoyados en los objetivos que nos planteamos para el presente trabajo, formulamos la siguiente hipótesis: el uso de fármacos de mayor potencia inmunosupresora como rATG se asocia a mayor número de efectos secundarios sin conllevar mayor supervivencia del injerto cuando se compara con la terapia con anti-IL2 o con aquellos casos que no recibieron tratamiento de inducción por ser de bajo riesgo inmunológico.

1.4 METODOLOGÍA

1.4.1 Diseño

Para dar respuesta a los objetivos establecidos y de acuerdo con lo explicado en la introducción, planteamos un diseño observacional analítico longitudinal retrospectivo.

1.4.2 Sujetos

El estudio se centra en los pacientes adultos que recibieron un trasplante renal entre enero de 2000 y diciembre de 2009 en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitari i Politecnic La Fe en Valencia (España) según los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes adultos con trasplante renal.

Criterios de exclusión:

1. Tratamiento con algún medicamento en investigación en los 30 días previos al inicio de la terapia inmunosupresora del trasplante renal.
2. Contraindicación conocida para administración de rATG o anti-IL2.

El reclutamiento de pacientes se realizará a través del registro interno de la sección de Trasplante renal de dicho Hospital. El periodo de estudio 2000-2009 ha sido elegido teniendo en cuenta las variables principales de este estudio (supervivencia libre de enfermedad neoplásica, del injerto renal y del paciente según esquema de inmunosupresión), los datos de la literatura que orientan a pensar en supervivencias mínimas de al menos 5 años para conseguir diferencias estadísticamente significativas y la posible pérdida de pacientes por falta de seguimiento.

1.4.3 Variables a estudio

TIPO	NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Independientes	Edad del receptor	Conjunto de los individuos que comparten el mismo año de nacimiento	Año de nacimiento del receptor de injerto renal
	Edad del donante	Conjunto de los individuos que comparten el mismo año de nacimiento	Año de nacimiento del donante de injerto renal
	Sexo	Conjunto de los individuos que comparten condición orgánica de macho o hembra	Ser mujer o varón
	Índice de masa corporal (IMC)	Medida de asociación entre la masa (expresada en Kg) y la talla (expresado como el cuadrado de la estatura en metros cuadrados). Se utiliza como parámetro de evaluación del estado nutricional en adultos	Bajo peso (< 18,5) Peso normal (18,5 – 24,99) Sobrepeso (25 – 29,99) Obesidad (30 – 39,99) Obesidad mórbida (> 40)

Hábito tabáquico	Consumo de tabaco	Más de 3 años / paquete (paquetes fumados al día x número de días / 365)
Hipertensión arterial (HTA)	Enfermedad crónica caracterizada por cifras de presión sanguínea en arterias por encima del rango fisiológico	TA > 140/90 mmHg (tanto para diabéticos como para no diabéticos) antes del trasplante renal
Diabetes mellitus (DM) pretrasplante	Enfermedad endocrina que cursa con mal manejo glucémico por alteraciones en la síntesis o uso periférico de la insulina presente antes del trasplante	Sí o No
Diabetes mellitus (DM) postrasplante o de novo (NODAT)	Enfermedad endocrina que cursa con mal manejo glucémico por alteraciones en la síntesis o uso periférico de la insulina que se desarrolla tras el trasplante	Sí o No
VHB	Serología vírica AgHBs	Negativa o positiva
VHC	Ac anti VHC	Negativa o positiva
VIH	Ac anti VIH	Negativa o positiva
CMV receptor	Serología vírica IgG	Negativa o positiva
CMV donante	Serología vírica IgG	Negativa o positiva
VEB receptor	Serología vírica IgG	Negativa o positiva
VEB donante	Serología vírica IgG	Negativa o positiva
BK post trasplante	Carga viral	Negativa o positiva
Antecedentes oncológicos	Presencia de historia familiar de enfermedades neoplásicas	Familiares de 1º grado con antecedentes de cáncer, especificando el

		tipo.
PRA (panel de anticuerpos reactivos)	Presencia de anticuerpos anti – HLA previo al trasplantes.	Porcentaje de sensibilización del paciente
Trasplantes previos	Realización de anteriores trasplantes con tipificación de los mismos	Sí o No
Fecha trasplante renal	Conjunto de pacientes que fueron trasplantados de riñón en el mismo año	Año de la cirugía de trasplante renal
Retraso en la función del injerto renal	Diuresis < 1 L en las 1 ^a 24h y/o No disminución de Creatinina a los 2 días del trasplante y/o Creatinina > 3 mg/dL a los 5 días	Sí o No
Necesidad de terapia renal sustitutiva (TRS)	Empleo de técnica de TRS de forma inmediata al trasplante renal por sobrecarga hídrica resistente a diuréticos o hiperpotasemia	Sí o No
Inmunosupresión de inducción	Inhibición de uno o más componentes del sistema inmunitario adaptativo e innato mediante fármacos de inicio de acción rápida y gran potencia inmunológica	Sí o No
Gammaglobulina antitimocítica (rATG)	Inmunoglobulina policlonal antitimocítica que origina depleción linfocitaria	Sí o No
Basiliximab (anti-IL2)	Anticuerpo monoclonal quimérico (humano/murino) recombinante dirigido contra la subunidad α del receptor de la IL 2 (antígeno CD25)	Sí o No

Moromonab-CD3 (OKT3)	Inmunoglobulinas monoclonales anti-CD3	Sí o No
Tacrolimus	Inhibidor de la activación de linfocitos T uniéndose a una proteína intracelular, FKBP-12 con efecto anticalcineurínico	Sí o No
Ciclosporina	Inhibidor de la activación de linfocitos T uniéndose a la ciclofilina, una cis-trans-peptidyl-prolyl isomerasa que influye en la conformación nativa proteica	Sí o No
Acido micofenólico	Inhibidor de la enzima inosinmonofosfato dehidrogenasa (IMPDH), de forma reversible limitando la síntesis de novo de guanina	Sí o No
Azatioprina	Imidazol derivado de la mercaptopurina que inhibe la síntesis de DNA y RNA de la vía de las purinas	Sí o No
Sirolimus	Inhibidor del mammalian Target de rapamicina (mTOR) con vida media de 60 horas	Sí o No
Everolimus	Inhibidor del mammalian Target de rapamicina (mTOR) con hidroxilación en la posición 40 proporcionándole mayor biodisponibilidad intestinal. Su vida media es de 22 horas	Sí o No
Corticoides	Empleo de esteroides dentro de la terapia de inmunosupresión de mantenimiento	Sí o No
Retirada de corticoides	Mantenimiento de la inmunosupresión sin esteroides tras el periodo inmediato al trasplante (> 2 años)	Sí o No

Dependientes	Creatinina anual post-trasplante renal	Parámetro analítico sanguíneo que nos permite estimar de forma directa la función de filtración glomerular y secreción tubular del riñón. Presenta valor pronóstico en la supervivencia tanto del injerto renal como en la del paciente	Valor medido en mg/dL
	Proteinuria anual post-trasplante renal	Parámetro analítico en orina que nos permite medir la funcionalidad de la membrana basal glomerular. Presenta valor pronóstico en la supervivencia tanto del injerto renal como en la del paciente	Valor medido en gramos/24h
	Rechazo agudo (RA)	Inflamación aguda renal de causa inmunológica	Sí o No Clasificación según normas de Banff 2013
	Meses hasta RA	Tiempo en meses desde el trasplante renal a la aparición de RA	Meses desde el trasplante hasta el RA
	Tiempo de seguimiento del injerto renal	Tiempo de injerto renal funcional	Meses de seguimiento del paciente en la consulta hasta la disfunción del injerto renal
	Pérdida del injerto renal	Disfunción del injerto renal con necesidad de retomar otra técnica de TRS	Sí o No Especificar la causa: muerte, vascular, rechazo, glomerulopatía del trasplante, neoplasia, otras

	Neoplasia	Aparición de novo de crecimiento de células malignas en paciente portador de injerto renal	Sí o No Especificar el tipo: mama, pulmón, próstata, colorrectal, melanoma, cutáneo no melanoma, leucemia, linfoma, otros
	Meses hasta neoplasia	Tiempo en meses desde el trasplante renal a la aparición de neoplasia	Meses desde el trasplante hasta la neoplasia
	Tasa global de cáncer	Porcentaje de pacientes que presentan desarrollo de proceso oncológico tras un determinado tiempo de seguimiento	Porcentaje
	Tasa de cáncer según tipo	Porcentaje de pacientes que, tras un determinado tiempo de seguimiento presentan desarrollo de neoplasia de órgano sólido (pulmón, mama, próstata, colorrectal, melanoma, cutáneo no melanoma) o hematológica	Porcentaje
	Fallecimiento	Muerte del paciente portador de trasplante renal	Sí o No Especificar la causa: cardiovascular, neoplásica, trauma, otras.
	Tasa de supervivencia del injerto renal	Porcentaje de riñones que permanecen viables un determinado tiempo después del trasplante renal	Porcentaje
	Tasa de supervivencia del paciente	Porcentaje de pacientes que viven un determinado tiempo después del trasplante renal	Porcentaje

1.4.4 Recogida de variables

Serán recogidos en la visita basal (Día 0 del trasplante renal) los datos demográficos (edad donante y receptor, sexo, IMC), factores de riesgo cardiovascular, trasplantes renales previos, situación inmunológica, serología donante y receptor y antecedentes familiares oncológicos de todos los pacientes incluidos.

En la visita 1 (Día 1 postrasplante renal), se recogerán las variables referidas a terapia inmunosupresora de inducción y fecha del trasplante.

En la visita 2 (Día 7 postrasplante renal), se recogerán las variables referidas a terapia inmunosupresora de mantenimiento, retraso en la función del injerto y necesidad de TRS postrasplante.

A partir de la visita 3 (1 año postrasplante), y sucesivamente de forma anual, se recogerán las variables referidas a creatinina anual post-trasplante renal, proteinuria anual post-trasplante renal, RA, meses hasta RA, tiempo de seguimiento del injerto renal, pérdida del injerto renal, neoplasia, meses hasta neoplasia, tasa global de cáncer, tasa de cáncer según tipo, fallecimiento, tasa de supervivencia del injerto renal y tasa de supervivencia del paciente en cada paciente y en el conjunto global de los pacientes incluidos (cuando hacemos referencia a tasas).

1.4.5 Análisis de datos

Para validar la comparabilidad entre grupos (Grupo 1: no terapia inmunosupresora de inducción; Grupo 2: terapia inmunosupresora de inducción con rATG y Grupo 3: terapia inmunosupresora de inducción con anti-IL2) se realizará una descripción preliminar de los mismos según sus medidas de tendencia central y dispersión y las variables categóricas se expresarán como porcentaje.

Se emplearán modelos de regresión logística para comparar el riesgo relativo (odds ratio, OR) entre ambos grupos de tratamiento de cáncer (tasa global de cáncer) y tipo de cáncer (tasa de cáncer según tipo), siendo estas las variables principales.

Con el objetivo de reducir el sesgo asociado a la no randomización del tratamiento, se empleará un muestreo de probabilidad a posteriori. La supervivencia del paciente y del injerto censurada por fallecimiento se expresará con el análisis de Kaplan-Meier. Las relaciones entre las variables se analizarán mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r) o el coeficiente de Spearman (p). El nivel de significación estadística se situará en $p < 0.05$. Se empleará el programa estadístico SPSS versión 22.

1.4.6 Dificultades y limitaciones

Al tratarse de una muestra tan amplia y adquirida durante un gran periodo, la pérdida de seguimiento y fallecimiento de pacientes nos dificultará la recogida de datos. A su vez, los diferentes protocolos de tratamiento emergentes a lo largo del seguimiento conllevarán una falta de comparabilidad entre sub-poblaciones. Estos protocolos también se relacionan con la aparición de neoplasias y pueden producir factores de confusión. Las limitaciones principales serán las presentes en todo estudio retrospectivo.

1.5 PLAN DE TRABAJO.

Durante los primeros meses, la escritura del proyecto de investigación junto con la recogida de variables y reclutamiento de los sujetos del estudio se lleva a cabo por la investigadora principal, Lourdes Roca Argente. Posteriormente, el análisis de resultados, redacción y publicación de manuscritos será llevado a cabo por la investigadora principal y otras personas involucradas en el proyecto.

El equipo investigador está constituido por un grupo multidisciplinario y especialistas en distintas categorías, muchos de ellos con una dilatada trayectoria, tanto desde el punto de vista clínico como investigador.

Para realizar el proyecto se dispone de ordenadores y programas estadísticos. De acuerdo con los recursos informáticos y humanos disponibles para la realización del mismo, calculamos publicar los resultados a finales de 2016. Las etapas previstas en el desarrollo del trabajo así como los investigadores participantes en cada periodo vienen recogidos en la tabla I.

TABLA I

ETAPA	INVESTIGADORES	1º - 3º mes	3º - 12º mes	12º - 16º mes
Escritura del proyecto de investigación	LR, PC, DR	X		
Confección de base de datos	LR, DR, JE	X		
Reclutamiento de los sujetos del estudio	LR, DR	X		
Recogida de datos	LR, YM, AG		X	X
Análisis de resultados	LR, DR, estadístico			X
Redacción y publicación de manuscritos	LR, DR, JE			X

Esquema de etapas, investigadores y periodos previstos en el trabajo. LR: Lourdes Roca; PC: F Javier Pérez Contreras; DR: David Ramos; JE: Jordi Espí; YM: Yeri Manzur; AG: Anna Gallardo.

1.6 ASPECTOS ÉTICOS.

La comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los pacientes participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/99 del 13 diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, el paciente podrá ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual se deberá dirigir al responsable del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el responsable del estudio y del registro, podrá relacionar dichos datos con el paciente. El acceso a su información personal quedará restringido al responsable del estudio y sus colaboradores, autoridades sanitarias y Comité Ético.

Dadas las dificultades para el desarrollo de un consentimiento informado por el tamaño y características de la muestra, la ausencia de intervención y la no inclusión de datos de carácter personal ni de entrevistas en nuestro estudio, consideramos que la aprobación del mismo por el Comité Ético en Investigación Clínica (CEIC) de nuestro centro, solicitada y pendiente en el momento actual como se recoge en el anexo 1, es garantía necesaria y suficiente para poder llevar a cabo nuestro trabajo.

1.7 APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA

Los resultados que, previsiblemente, se obtendrán en este trabajo se difundirán a tres niveles:

- Tesis doctorales: Los resultados del proyecto constituirán la base de una tesis doctoral que se defenderá en la Universidad Pública de Valencia.
- Congresos científicos: La investigadora principal y/u otros miembros del equipo investigador presentarán los resultados alcanzados en este proyecto en al menos dos reuniones nacionales e idealmente internacionales en el último año de ejecución del proyecto.
- Publicaciones: Debido al número de objetivos planteados en este proyecto, esperamos poder dar a conocer a la comunidad científica internacional estos resultados de este proyecto en al menos 3 publicaciones en revistas internacionales de gran impacto en el campo de la medicina, concretamente en la nefrología, e idealmente en el marco del trasplante renal. Estas revistas podrían ser: “American Journal of Kidney Diseases”, “American Journal of Transplantation” y “Revista de la Sociedad Española de Nefrología”,
- La consecución de este proyecto, junto con la difusión de los resultados, esperamos que sirva para establecer vínculos y colaboraciones con laboratorios punteros en el campo de la investigación en la inmunosupresión del trasplante de órganos.

1.8 PRESUPUESTO

La consecución de los objetivos planteados no implica trabajo de laboratorio, lo que hace que se trate de un proyecto de bajo coste. Otros gastos de investigación, como los costes derivados de la publicación de artículos en revistas internacionales o las gratificaciones previstas para los voluntarios en la recogida de datos podrán sufragarse con fondos del propio servicio de Nefrología.

Para llevar a cabo el proyecto, además de la participación del equipo investigador, será necesario la contratación de un estadístico. Se ha presupuestado un coste final aproximado de 1500 euros. La financiación irá a cargo de la sección de Trasplante renal del Hospital Universitari i Politènic la Fe, Valencia.



2. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005;80:S254-264
- [2] Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Jr., et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306:1891-1901
- [3] Hiesse C, Rieu P, Kriaa F, et al. Malignancy after renal transplantation: analysis of incidence and risk factors in 1700 patients followed during a 25-year period. *Transplant Proc* 1997;29:831-833
- [4] Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2004;77:166-176
- [5] Stevens RB, Foster KW, Miles CD, et al. A randomized 2x2 factorial trial, part 1: single-dose rabbit antithymocyte globulin induction may improve renal transplantation outcomes. *Transplantation* 2015;99:197-209
- [6] Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1967-1977
- [7] Patlolla V, Zhong X, Reed GW, Mandelbrot DA. Efficacy of anti-IL-2 receptor antibodies compared to no induction and to antilymphocyte antibodies in renal transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1832-1842
- [8] Al Najjar A, Etienne I, Le Pogamp P, et al. Long-term results of monoclonal anti-IL2-receptor antibody versus polyclonal antilymphocyte antibodies as induction therapy in renal transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:2298-2299
- [9] Chapal M, Foucher Y, Marguerite M, et al. PREventing Delayed Graft Function by Driving Immunosuppressive Induction Treatment (PREDICT-DGF): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:282
- [10] Webster AC, Ruster LP, McGee R, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD003897

3. ANEXOS

Anexo 1



Valencia, a 19 de Agosto de 2015.

D. Serafín Rodríguez Capellán, secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia,

CERTIFICA:

Que hemos recibido en la Secretaría de este Comité Valencia el proyecto de Máster titulado: *"Incidencia de enfermedades neoplásicas en pacientes con trasplante renal según tipo de inmunosupresión de inducción"* que presenta **Lourdes Lorca Argente**.

Dicho estudio será evaluado próximamente en reunión ordinaria del Comité Ético de Investigación Biomédica.

Atentamente,



Fdo.: D. Serafín Rodríguez Capellán
Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica