

## Utilidad de los anticuerpos monoclonales contra el receptor de la interleucina 2 en el trasplante renal de población de riesgo

R. Romero-Burgos <sup>a</sup>, A.I. Díaz-Mareque <sup>a</sup>, B. Andrés-Martín <sup>a</sup>,  
J.J. Bravo-López <sup>a</sup>, M. Blanco-Parra <sup>a</sup>, J.A. Puñal-Rodríguez <sup>b</sup>,  
E. Varo-Pérez <sup>b</sup>

### THE VALUE OF MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST THE INTERLEUKIN 2 RECEPTOR IN KIDNEY TRANSPLANTS FROM THE HIGH RISK POPULATION

**Summary.** Patients and methods. We report our experience with anti-IL-2R Abs in 32 patients (12 with basiliximab 40 mg in two doses and 20 with daclizumab 1 mg/kg in two doses) as induction therapy for renal transplantation (RT) in 18 patients with high immunologic risk (group 1: hyperimmunized, 2 or more RTs), treated also with tacrolimus (0.2 mg/kg), MMF and prednisone, and in 15 RTs from suboptimal donors (group 2: age greater than 60 years or ischemic time greater than 25 hours) using half the dose of tacrolimus. Results were compared with those of the 60 RT recipients (controls) treated with tacrolimus (0.2 mg/kg), MMF and prednisone. Results. Patients of the group 1 were younger than the remaining groups ( $37 \pm 10$  years vs  $50 \pm 15$  in group 2 and  $46 \pm 12$  years in control group,  $p < 0,05$ ) and the age of donors was higher in group 2 ( $65 \pm 5$  vs  $34 \pm 15$  in group 1 and  $41 \pm 15$  years in controls,  $p < 0,05$ ). In group 1, most of the patients had second transplant and they had the higher rate of preformed antibodies. Despite these differences, initial graft function rate was similar in all the groups; patients who received anti-IL-2R Abs showed less incidence of acute rejection (9% vs 27%;  $p < 0,05$ ) and the graft survival at 3 years was excellent (100% in the group 1 and 95% in the others groups). These benefits were obtained without observing differences in the incidence of infection, cancer or postransplantation diabetes mellitus. Conclusion. The use of anti-IL-2R Abs constitutes a great advance in induction therapy since it reduces the rate of acute rejection without increasing the incidence of side effects. In transplants using elderly donor, it allows lower doses of anticalcineurin drugs to be used with a comparable rate of early dysfunction despite the poorer graft quality. [DyT 2005; 26: 1-10] **Key words.** Acute rejection. Anti-IL-2R Abs. Basiliximab. Daclizumab. Monoclonal antibodies. Suboptimum donors.

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología.

<sup>b</sup> Unidad de Trasplante Abdominal. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela, España.

Correspondencia:

Dr. Rafael Romero Burgos. Orense, 9, 4.º. E-15701 Santiago de Compostela. E-mail: rromburg@hotmail.com

© 2004, SEDYT

### Introducción

Los anticuerpos contra el receptor de la interleucina 2 (AC anti-IL-2r) representan uno de los últimos avances en el campo de la inmunosupresión para el trasplante

renal (TR) y permiten una inmunosupresión más selectiva. Los AC monoclonales anti-IL-2r obtenidos a partir de ratones demostraron que era posible disminuir la incidencia de rechazo agudo (RA) sin efectos secundarios importan-

tes ya en 1990 [1]; sin embargo, su origen murino provocaba la rápida aparición de anticuerpos que impidieron su utilización en la práctica clínica. En los años siguientes se lograron sintetizar inmunoglobulinas antirreceptor que, si bien conservaban los determinantes antigénicos del ratón, el resto de la molécula era humana, con lo que se lograba la posibilidad del uso repetido y una vida media más larga; al final de la década de los noventa se publican los resultados de los estudios en fase III del basiliximab [2,3], un AC monoclonal quimérico con sólo un 30% murino, y del daclizumab [4,5], anticuerpo humanizado con el 90% de la inmunoglobulina de origen humano. Todos ellos demostraron que su empleo asociado a ciclosporina (CyA) y prednisona [2-4] o con triple terapia con azatioprina [5] mejoraban sustancialmente la tasa de rechazo en las primeras semanas del trasplante, sin aumentar los efectos secundarios inmediatos ni a largo plazo, hecho singular en la historia de la inmunosupresión.

Actualmente, la tasa de rechazos conseguidas con los regímenes de inmunosupresión basados en tacrolimus, micofenolato mofetil (MMF) o rapamicina son similares a los conseguidos en los ensayos señalados, por lo que el empleo de los AC anti-IL2-r humanizados, dado su alto coste, debería reservarse para trasplantes de alto riesgo [6]. Así, en los últimos años se han publicado distintas experiencias que demuestran que son tan útiles como los anticuerpos policlonales [7,8] o el OKT-3 [9-11] en pacientes de alto riesgo inmunológico y que podría retrasarse la intro-

ducción de los anticalcineurínicos o disminuir las dosis [12-17] para tratar o evitar la disfunción retardada del injerto (DRI); pero dichos estudios no se han contrastado suficientemente, por lo que nos parece de interés analizar la experiencia de nuestro grupo con el uso de los AC anti-IL2-r en pacientes de alto riesgo inmunológico y en pacientes trasplantados con riñones de donantes añosos y tratados con dosis reducidas de tacrolimus.

### Pacientes y métodos

Se han estudiado los 93 trasplantados de riñón en nuestro centro desde diciembre de 1999 hasta diciembre de 2002. 18 se consideraron como de alto riesgo (grupo 1), y se incluían en él los pacientes con un segundo o tercer trasplante o aquellos con un título de anticuerpos preformados mayor del 25%. 15 pacientes que no cumplían ninguna de las anteriores condiciones y que se trasplantaron con riñones procedentes de donantes mayores de 59 años o con tiempos de isquemia fría mayores de 25 horas, integraban el grupo 2. Ambos grupos se trataron con AC anti-IL2-r, basiliximab en 12 trasplantes, 10 del grupo 1 y dos del grupo 2, en dosis de 20 mg el día del trasplante y al 4.º día, o daclizumab en 20 pacientes, ocho del grupo 1 y 13 del grupo 2, con dosis de 1 mg/kg el día del trasplante y el 14.º día. Como medicación de base recibieron prednisona, tacrolimus y MMF en las dosis mostradas en la tabla I. Los niveles diana del tacrolimus fueron, en el grupo 1, de 10-

**Tabla I.** Inmunosupresión empleada en los distintos grupos.

	Grupo 1	Grupo 2	Controles
<b>MMF</b>			
Pretrasplante	2 g	2 g	1 g
Postrasplante	2 g al día con reducción de dosis, si toxicidad		
<b>Tacrolimus</b>			
Pretrasplante	0,1 mg/kg	No	No
Postrasplante	0,2 mg/dL	0,1 mg/kg	0,2 mg/kg
Corticoides	250 mg preTX, 125 mg el 1.º día y 20 mg/día durante un mes, con disminución progresiva hasta 5 mg en el 3.º mes		
MMF: micofenolato mofetil.			

12 µg/mL durante el primer mes, y de 5-8 µg/mL posteriormente, y en el grupo 2, 5-8 durante toda la evolución.

Como grupo control se analizaron 60 pacientes trasplantados sin AC anti-IL2-r, y con el resto de la inmunosupresión similar a la del grupo 1 (Tabla I). 10 pacientes de este grupo se trasplantaron antes de la utilización en nuestro centro de los AC anti-IL2-r, por lo que tres pacientes eran segundos trasplantes y en cinco casos la edad del donante era mayor de 59 años.

Se ha recogido las características demográficas de los pacientes (edad, sexo, diagnóstico de enfermedad de base), número de trasplantes previos, AC citotóxicos preformados (ACP), edad del donante, causa de su fallecimiento, tiempo de isquemia fría e incompatibilidades entre los antígenos HLA de paciente y donante. Para el análisis de la evolución se ha considerado necrosis tubular si la creatinina no dis-

minuía en los días siguientes al trasplante y DRI a la necesidad de diálisis en la primera semana del postrasplante, los días que tardaba el paciente en alcanzar una creatinina menor de 3 mg/dL y la duración del ingreso inicial. Se han considerado como RA todos los episodios de disfunción renal que se trataron con bolus de metilprednisolona y en los casos biopsiados la gravedad se clasificó según los criterios de Banff 98. Todas estas variables se han recogido prospectivamente en una base de datos Access con inclusión, asimismo, de las complicaciones infecciosas, la aparición de diabetes postrasplante –glucemias mayores de 125 en dos ocasiones fuera del período de tratamiento con bolo de corticoides–, los diagnósticos de cáncer y la causa de pérdida del injerto. Retrospectivamente, se han recogido los niveles de tacrolimus a los 7 días del postrasplante, al alta y al mes y medio 3, 6 y 12 meses, y se ha considerado la dosis media como la semisuma de todos estos valores. Todos los pacientes han completado por lo menos un año de evolución.

Los análisis estadísticos se han realizado con el programa informático SPSS 10 para Windows. Para la comparación de los distintos grupos se ha empleado el test de ANOVA, el test de Bonferroni para el análisis *post hoc* en el caso de las variables continuas, y el test del Chi al cuadrado de Pearson para la comparación de frecuencias, considerando diferencias significativas cuando  $p < 0,05$ . En el análisis de la incidencia de RA se han considerado en conjunto los grupos 1 y 2. Se ha realizado un análisis de regresión múltiple considerando como

variable dependiente la creatinina a los 12 meses de evolución y según el método de pasos sucesivos. Para el cálculo de la supervivencia actuarial se ha empleado el método de Kaplan-Meier.

## Resultados

Las características demográficas y el diagnóstico de la enfermedad de base se muestran en la tabla II. Los pacientes del grupo 1 eran más jóvenes ( $37 \pm 10$  años) que los del grupo 2 ( $50 \pm 15$  años) y los controles ( $46 \pm 12$  años), y los del grupo 2 eran mayores que los controles, alcanzando todas estas diferencias significación estadística. También se diferenciaban los grupos en cuanto al diagnóstico de la enfermedad de base, predominando entre los del grupo 1 la enfermedad glomerular idiopática (34%), en el grupo 2 la poliquistosis renal (PQR) (27%) y en los controles las no filiadas y la enfermedad glomerular idiopática, ambas con un 27%. No se demostraron diferencias en cuanto al sexo.

En la tabla III se muestran las características de los receptores y donantes. Por la composición de los grupos los pacientes del grupo 1 presentaban mayor frecuencia de segundos trasplantes (79%) y de AC citotóxicos preformados (27%), y también la edad del donante era significativamente mayor en el grupo 2 ( $65 \pm 5$  años) que en el grupo 1 ( $34 \pm 15$  años) y que en los controles ( $41 \pm 15$  años), mostrando además diferencias estadísticamente significativas entre estos dos últimos grupos. La causa de la muerte del donante fue con mayor frecuencia

**Tabla II.** Edad, sexo de los pacientes y diagnósticos de enfermedad de base.

	Grupo 1	Grupo 2	Controles
Pacientes	18	15	60
Edad	$37 \pm 10$	$50 \pm 15^a$	$46 \pm 12$
Varones	7 (38%)	7 (48%)	37 (62%)
Diagnósticos <sup>a</sup>			
GN	34%	13%	27%
PNC	12%	7%	10%
PQRO	27%	12%	
Nefroangiosclerosis	6%	13%	7%
Diabetes	11%	7%	5%
No filiada	23%	7%	27%
Otros	11%	27%	15%

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  entre grupos (ANOVA o chi al cuadrado). GN: glomerulopatías primarias; PNC: pielonefritis y/o reflujo; PQR: poliquistosis renal.

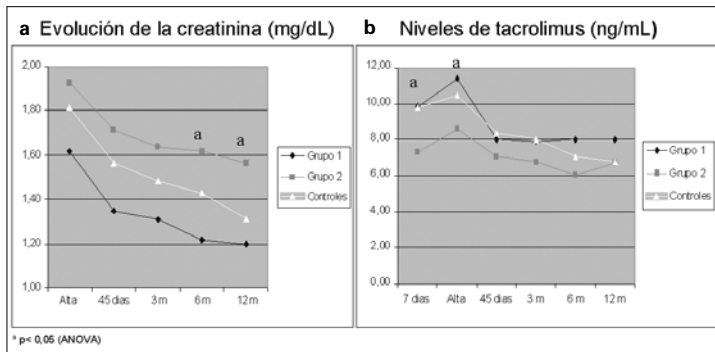
**Tabla III.** Características inmunológicas del receptor, datos del donante e isquemia fría.

	Grupo 1	Grupo 2	Controles
N.º Tx (> 1)	14 (79%) <sup>a</sup>	1 (7%)	3 (5%)
Incompatibilidades HLA	$2,8 \pm 1,4$	$3,7 \pm 1,6$	$3,6 \pm 1,4$
ACP > 25%	5 (27%) <sup>a</sup>	0	3 (5%)
Edad donante	$34 \pm 15$	$65 \pm 5^a$	$41 \pm 15$
Causa muerte (AVC)	3 (18%)	12 (80%) <sup>a</sup>	18 (30%)
T.º isquemia fría	$21 \pm 3,4$	$20 \pm 5,1$	$21 \pm 2,8$

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  entre grupos (ANOVA o chi al cuadrado). ACP: tasa de anticuerpos citotóxicos preformados.

por accidente cerebrovascular (ACV) en el grupo 2 (80 frente a 18% en el grupo 1 y 30% en el grupo control).

Pese a estas diferencias en la edad del donante, la incidencia de necrosis



**Figura.** Evolución durante el primer año de las creatininas y niveles de tacrolimus.

**Tabla IV.** Evolución inicial de los pacientes.

	Grupo 1	Grupo 2	Controles
Necrosis tubular	7 (39%)	6 (40%)	26 (43%)
Necesidad de HD (FRI)	4 (22%)	4 (27%)	18 (30%)
T.º Cr < 3 mg/dL	7 ± 8,1	9 ± 9,2	10 ± 9,1
Días ingreso	21 ± 11	18 ± 6	19 ± 6
Rechazo agudo		3 (9%) <sup>a</sup>	15 (25%)

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  (test de chi al cuadrado). FRI: función retardada del injerto.

tubular, necesidad de diálisis en la primera semana postrasplante, el tiempo en alcanzar la creatinina niveles inferiores a 3 mg/dL y los días de ingreso, fueron similares en los tres grupos (Tabla IV).

En cuanto a la incidencia de RA, dos (10%) pacientes del grupo 1 y uno (5%) del grupo 2, que representa un 9% de los pacientes en los que se utilizaron los AC anti-IL2-r, presentaron RA frente a 16 (27%) del grupo control ( $p < 0,05$ ). Se realizaron biopsias en 10 de los 16 casos de este último grupo, mientras que en los restantes se diagnosticaron por biopsia en todos los casos. No se apreciaron diferencias en la gravedad de los rechazos según la clasificación de Banff 98

(grupo control: cinco casos con grado IA, cuatro de grado IB y uno de grado 2B; grupo 1 y 2: dos casos de grado IA y uno de grado IB).

En la figura se muestra la evolución de la creatininas y los niveles de tacrolimus a lo largo del primer año. En los tres grupos la creatinina descendió a lo largo del primer año; sin embargo, en el grupo 2 enlenteció su mejoría a partir del tercer mes y mostró diferencias significativas con los otros grupos a los 6 meses ( $1,6 \pm 0,35$  frente a  $1,2 \pm 0,39$  mg/dL en el grupo 1 y  $1,4 \pm 0,36$  mg/dL en el grupo control;  $p < 0,05$ ) y a los 12 meses ( $1,6 \pm 0,31$  frente a  $1,2 \pm 0,51$  mg/dL en el grupo 1 y  $1,3 \pm 0,30$  en los controles;  $p < 0,05$ ). Los niveles de tacrolimus, aunque bajos en todos los grupos, fueron significativamente menores en el grupo 2 a los 7 días de evolución ( $7,3 \pm 2,48$  frente a  $9,8 \pm 3,06$  ng/mL en el grupo 1 y  $9,8 \pm 2,96$  ng/mL en el grupo control;  $p < 0,05$ ) y al alta ( $8,6 \pm 1,78$  frente a  $11,4 \pm 3,63$  ng/mL en el grupo 1 y  $10,5 \pm 2,89$  ng/mL en el grupo control;  $p < 0,05$ ). En el análisis de regresión múltiple la creatinina alcanzada a los 12 meses de evolución se correlacionaba independientemente con la edad del donante ( $\beta \pm$  desviación típica:  $0,009 \pm 0,002$ ;  $p < 0,000$ ), sin que las demás variables introducidas (RA, tiempo en alcanzar creatinina menor de 3 mg/dL, incompatibilidades HLA y el nivel medio de tacrolimus) lo hicieran.

En la tabla V se muestran las causas de pérdida de injertos: no se perdió ningún injerto en el grupo 1 y sólo uno en el grupo 2, como consecuencia de necrosis

cortical en un riñón que nunca llegó a funcionar. En el grupo control las causas de pérdida fueron: uno rechazo hiperagudo, uno por estenosis arteriales múltiples del injerto y cuatro por fallecimiento, tres de ellos en los primeros meses (sepsis, encefalopatía por FK e ictus) y uno después del tercer año de evolución por cáncer de esófago. Durante la evolución ningún paciente volvió a diálisis por disfunción crónica del injerto. La supervivencia del injerto a largo plazo fue del 100% a los 3 años en el grupo 1, del 95% en el grupo 2 y en los controles.

La tabla VI muestra las complicaciones presentadas, y no se encuentran diferencias significativas en cuanto a enfermedad por CMV, sepsis, infecciones urinarias, diabetes mellitus postrasplante o neoplasias.

## Discusión

Teóricamente la activación del receptor de la IL2 es esencial en el desencadenamiento de RA, y la confirmación clínica se ha obtenido con la utilización del daclizumab y basiliximab, tanto en los ensayos en fase III [2-5] como en metaanálisis [18,19], en los que se incluían pacientes con distintas pautas de inducción y que evidenciaban una disminución del riesgo de RA. Estos últimos estudios evidencian, además, que la acción de uno y otro AC monoclonal es similar.

En nuestro grupo comenzamos utilizando el basiliximab en trasplante hepático [20] y TR, pero la descripción de casos de anafilaxis tras la primera dosis [21] y la demostración de la eficacia de

**Tabla V.** Causas de pérdidas de injertos.

	Grupo 1	Grupo 2	Controles
Pérdidas injerto (1 año)	0	1 (7%)	5 (8%)
Causas	N cortical	R hiperagudo	Estenosis art.
Múltiples			3 <i>exitus letalis</i> : AVC, sepsis, encefalopatía FK
Pérdidas injerto > 1 año	0	0	1 (2%)
Causa			Cáncer de esófago

**Tabla VI.** Complicaciones infecciosas, metabólicas y neoplasias.

	Grupo 1	Grupo 2	Controles
Infección por CMV	2 (11%)	0	5 (8%)
Infecciones urinarias	3 (17%)	3 (17%)	(13%)
Sepsis	1 (5%)	0	2 (3%)
DM posTX	1 (5%)	0	6 (10%)
Cáncer	1 (5%) Intestino delgado	0	4 (7%) 2 de esófago, ampuloma, parótida

daclizumab, no sólo en cinco dosis durante las primeras 5 semanas, como se había empleado en los primeros ensayos, sino también con sólo dos dosis en los 15 primeros días del trasplante [22], nos ha llevado a la utilización preferente del AC humanizado por su mayor seguridad y economía.

En nuestro estudio, los dos grupos de pacientes que recibieron los AC anti-IL2-r son muy diferentes. El grupo 1 son pacientes de riesgo inmunológico alto, jóvenes y trasplantados con donantes

jóvenes fallecidos mayoritariamente por traumatismo craneoencefálico, mientras que los del grupo 2 son pacientes mayores y con donantes de edad avanzada y fallecidos en su mayoría por ACV. En la literatura revisada, no hemos encontrado estudios que analicen pacientes de alto riesgo inmunológico en las condiciones que nosotros definimos, pero sí se ha demostrado su utilidad en trasplantes de páncreas-riñón [23] y en poblaciones consideradas de alto riesgo, como son los negros americanos e hispanos [24]; las tasas de RA se documentan del 8 y 4,7%, respectivamente, similares a las obtenidas en nuestros pacientes, y en nuestro estudio son significativamente menores que la de los pacientes tratados sin AC monoclonales.

En los pacientes del grupo 2, con donantes añosos, los RA también fueron poco frecuentes; pero, sobre todo, se destaca que conseguimos unas tasas de DRI menores que las del grupo control, aunque sin alcanzar significación estadística. En una aproximación similar, Sánchez-Fructuoso et al [14] muestran que la utilización de dosis bajas de tacrolimus y daclizumab disminuye la DRI en pacientes trasplantados con donantes en parada cardíaca. Igualmente, otro grupo español [12] ha demostrado que la utilización de daclizumab permite la introducción tardía y en dosis bajas de tacrolimus en receptores y donantes añosos, logrando tasas RA del 14% e índices de DRI del 36%, algo mayores que las de nuestro estudio. Un enfoque diferente es el de Kuypers et al [16], que, comparando la evolución de 82 trasplantes sin diferencias en las

características de los pacientes y donantes, encuentran una frecuencia de DRI del 5% en los casos tratados con daclizumab, MMF y dosis bajas de tacrolimus, frente al 12% en los pacientes tratados sin daclizumab y dosis normales de tacrolimus. Todos estos resultados avalan la utilidad de los AC anti-IL2-r para disminuir las dosis de tacrolimus en pacientes con riesgo de DRI, logrando, además, baja incidencia de RA, lo que contribuye a una mejor función renal a largo plazo.

Sin embargo, el gran avance que han aportado los AC anti-IL2-r es que todas estas ventajas las consiguen sin aumentar los efectos secundarios, que son similares al uso de placebo tanto a corto [2-5] como a largo plazo [25]. En nuestra experiencia los pacientes han presentado unas tasas de infección y de cáncer similares al del grupo control, y destaca la ausencia de linfomas y enfermedad de Kaposi muy ligados a la inmunosupresión excesiva, aunque se ha diagnosticado cáncer en cinco pacientes, tres durante el primer año del trasplante, uno a 18 meses y otro a los 3 años; por ello, es posible que algunos de ellos ya estuvieran presentes, pero no diagnosticados en el momento del trasplante. La frecuencia global de la diabetes postrasplante tras tres años de control clínico ha sido muy baja, sobre todo considerando que se han aplicado los criterios de la American Diabetes Association para su diagnóstico. Posiblemente esta baja incidencia del 7% se relaciona con los bajos niveles de tacrolimus utilizados como objetivo del tratamiento.

La evolución de la función renal medida por la creatinina sérica ha sido

excelente, con una disminución progresiva durante el primer año en todos los grupos de pacientes, lo que es más frecuente cuando se utiliza tacrolimus como anticalcineurínico [26]. Analizando varios factores que pueden influir en la función renal al año de evolución, como son las incompatibilidades HLA, el RA, la gravedad de la necrosis tubular valorada por el tiempo que la creatinina tarda en alcanzar los 3 mg/dL, los niveles medios de tacrolimus y la edad del donante, sólo este último factor resultó significativo en el análisis de regresión múltiple realizado. Aunque Gourishankar et al [26] han demostrado que todos estos factores se relacionan con la creatinina alcanzada a los 6 meses en una serie de pacientes más amplia, nosotros creemos que si se evita la toxicidad de los AC y se tratan con prontitud y eficacia los episodios de RA, la edad del donante es el factor principal que determi-

na los niveles de función renal alcanzados. Finalmente, la supervivencia de los injertos a los tres años es también destacable, sin pérdida de injerto en el grupo 1 y un 95% de supervivencia en el resto de los grupos, y no se ha perdido ningún injerto por disfunción crónica.

En conclusión, la utilización de los AC anti-IL2-r en la fase de inducción junto con MMF, tacrolimus y prednisona permite reducir la tasa de rechazos agudos en pacientes de alto riesgo inmunológico, y en pacientes trasplantados con donantes añosos permite utilizar dosis menores de tacrolimus, lo que mejora la evolución de la necrosis tubular postrasplante y mantiene bajas tasa de RA. Estos beneficios se obtienen sin aumentar la incidencia de efectos secundarios, y destaca la baja incidencia de diabetes mellitus postrasplante y sin incremento de la incidencia de infecciones.

## Bibliografía

1. Souillou JP, Cantarovich D, Le Mauff B. Randomized controlled trial of a monoclonal antibody against the interleukin-2 receptor (33B3.1) as compared with rabbit antithymocyte globulin for prophylaxis against rejection of renal allografts. *N Engl J Med* 1990; 322: 1175-82.
2. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Souillou JP for the CHIB 201 International Study Group. Randomized trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 1997; 350: 1193-8.
3. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M for the United States Simulect Renal Study Group. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody. *Transplantation* 1999; 67: 276-84.
4. Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, et al, for the Daclizumab Triple Therapy Study Group. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *N Engl J Med* 1998; 338: 161-5.
5. Nashan B, Light S, Hardie IR, Lin A, Johnson JR for the Daclizumab Double Therapy Study Group. Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. *Transplantation* 1999; 67: 110-5.
6. Pascual J, Marcen R, Ortuño J. Anti-interleukin-2 receptor antibodies: Basiliximab and daclizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1756-60.
7. Ahmad I, Ketel B, Barone G, Barri Y, Reed K, Almquist G, et al. Comparison of basiliximab to rabbit anti-thymocyte globulin induction in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69: 159 [Abstract].
8. Lebranchu Y, Bridoux F, Buchler M, Le Meur Y, Etienne I, Toupance O, et al. Immunopro-



- phylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J Transplant*. 2002; 2: 48-56.
9. Shidban H, Sabawi M, Aswad S. Controlled trial of IL-2R antibody basiliximab (Simulect) versus low dose OKT3 in cadaver kidney transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69: 156 [Abstract].
  10. Ciancio G, Burke GW, Suzart K, Roth D, Kupin W, Rosen A, et al. Daclizumab induction, tacrolimus, mycophenolate mofetil and steroids as an immunosuppression regimen for primary kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2002; 73: 1100-6.
  11. Sollinger H, Kaplan B, Pescovitz MD, Philosophe B, Roza A, Brayman K, et al. Basiliximab versus antithymocyte globulin for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2001; 72: 1915-9.
  12. Gentil MA, Osuna A, Capdevila L, Rodríguez-Algarra G, Cantarell C, Pereira P, et al. Spanish Kidney Transplant of Elderly Donor Study Group. Safety and efficacy of delayed introduction of low-dose tacrolimus in elderly recipients of cadaveric renal transplants from donors over 55 years of age. *Transplant Proc* 2003; 35: 1706-8.
  13. Philosophe B, Fink JC, Wiland AM. Low kidney rejection rates with basiliximab induction and delayed introduction of tacrolimus for patients with delayed graft function. *Transplantation* 2000; 69: 259 [Abstract].
  14. Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Marques M, Ridao N, Conesa J, García-Mena M, et al. Daclizumab induction as an immunosuppressive regimen for renal transplant recipients from non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 2003; 35: 1689-90.
  15. Bumgardner GL, Ramos E, Lin A, Vincenti F. Daclizumab Triple Therapy and Double Therapy Groups. Daclizumab (humanized anti-IL2R alpha mAb) prophylaxis for prevention of acute rejection in renal transplant recipients with delayed graft function. *Transplantation*. 2001; 72: 642-7.
  16. Kuypers DR, Evenepoel P, Maes B, Coosemans W, Pirenne J, Vanrenterghem Y. The use of an anti-CD25 monoclonal antibody and mycophenolate mofetil enables the use of a low-dose tacrolimus and early withdrawal of steroids in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2003; 17: 234-41.
  17. Gonwa TA, Mai ML, Smith LB, Levy MF, Goldstein RM, Klintmalm GB. Immunosuppression for delayed or slow graft function in primary cadaveric renal transplantation: use of low dose tacrolimus therapy with post-operative administration of anti-CD25 monoclonal antibody. *Clin Transplant* 2002; 16: 144-9.
  18. 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: 166-76.
  19. Adu D, Cockwell P, Ives NJ, Shaw J, Wheatley K. Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 789-92.
  20. Leonard PA, Woodside KJ, Gugliuzza KK, Sur S, Daller JA. Safe administration of a humanized murine antibody after anaphylaxis to a chimeric murine antibody. *Transplantation* 2002; 74: 1697-700.
  21. Varo E, López A, Castroagudin J, Delgado M, Conde R, Ferrer E. Alternative immunosuppression for acute renal failure in liver transplantation. Role of ultra-low doses tacrolimus and basiliximab. *Transplant Proc* 2002; 34: 1533-4.
  22. Ciancio G, Burke GW, Suzart K, Mattiazzi A, Vaidya A, Roth D, et al. The use of daclizumab, tacrolimus and mycophenolate mofetil in african-american and Hispanic first renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2003; 3: 1010-6.
  23. Baczkowska T, Kukula K, Nowacka-Cieciura E, Cieciura T, Lewandowska D, Ciecierski R, et al. Use of daclizumab in the immunosuppression of high-risk kidney and kidney/pancreas recipients: Warsaw Transplantation Center experience. *Transplant Proc* 2002; 34: 551-2.
  24. Deierhoi MH, Hudson SL, Gaston RS. Clinical experience with a two dose regimen of daclizumab in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 260 [Abstract].
  25. Bumgardner GL, Hardie I, Johnson RW, Lin A, Nashan B, Pescovitz MD, et al. Phase III Daclizumab Study Group Results of 3-year phase III clinical trials with daclizumab prophylaxis for prevention of acute rejection after renal transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 839-45.
  26. Gourishankar S, Hunsicker LG, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. The stability of the glomerular filtration rate after renal transplantation is improving. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2387-94.

UTILIDAD DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA  
EL RECEPTOR DE LA INTERLEUCINA 2 EN EL TRASPLANTE  
RENAL DE POBLACIÓN DE RIESGO

**Resumen.** Pacientes y métodos. Se presenta nuestra experiencia con los AC anti IL2-r en 32 pacientes (12 con basiliximab, 40 mg en dos dosis, y 20 con daclizumab, con dos dosis de 1 mg/kg) como terapia de inducción en el trasplante renal (TR) en 18 pacientes de alto riesgo inmunológico (grupo 1: hiperinmunizados, segundo o más TR), tratados además con tacrolimus (0,2 mg/kg), micofenolato mofetil (MMF) y prednisona y en 15 TR de donantes subóptimos (grupo 2: donantes mayores de 59 o tiempos de isquemia fría > 25 horas) con la utilización de la mitad de dosis de tacrolimus. Se comparan los resultados con los de 60 TR (controles) tratados con tacrolimus (0,2 mg/kg), MMF y prednisona. Resultados. Los pacientes del grupo 1 eran más jóvenes que los restantes grupos ( $37 \pm 10$  frente a  $50 \pm 15$  años en el grupo 2 y  $46 \pm 12$  años en los controles  $p < 0,05$ ) y la edad de los donantes era mayor en el grupo 2 ( $65 \pm 5$  frente a  $34 \pm 15$  en el grupo 1 y  $41 \pm 15$  años en los controles;  $p < 0,05$ ). La mayoría de los pacientes del grupo 1 eran segundos trasplantes y con mayor índice de anticuerpos preformados. Pese a estas diferencias, la tasa de disfunción inicial fue similar en los tres grupos (22%, grupo 1, 27% grupo 2 y 30% en los controles); los pacientes que recibieron AC anti-IL2-r presentaron menor frecuencia de rechazo agudo (RA) (9% frente a 27%;  $p < 0,05$ ) y la supervivencia actuarial a los 3 años fue excelente (100% en el grupo 1 y 95% en los otros grupos). Estos beneficios se obtuvieron sin que se apreciaran diferencias en la incidencia de infecciones, cáncer ni diabetes mellitus. Conclusión. La utilización de los AC anti-IL2-R representan un gran avance en el tratamiento de inducción, disminuye la tasa de RA sin aumentar la incidencia de efectos secundarios y en trasplantes con donantes añosos permite utilizar dosis menores de anticalcineurínicos, igualando la tasa de disfunción inicial pese a la peor calidad del injerto. [DyT 2005; 26: 1-10]

**Palabras clave.** AC anti-IL2-r. Anticuerpos monoclonales. Basiliximab. Daclizumab. Donantes subóptimos. Rechazo agudo.