



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS  
MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR  
ZUBIRÁN

EFICACIA DE LA TERAPIA DE INDUCCIÓN CON ANTICUERPOS  
MONOCLONALES ANTI-IL2r EN RECEPTORES DE TRASPLANTE  
RENAL: COMPARACIÓN DE BASILIXIMAB CON DACLIZUMAB EN  
DOSIS REDUCIDA (2 MG/KG) APLICADO EN DOSIS ÚNICA O  
DIVIDIDA

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
MÉDICO INTERNISTA  
P R E S E N T A :

**OLYNKA VEGA VEGA**

TUTOR DE TESIS: DR. EDUARDO MORALES-  
BUENROSTRO

DRA. MARÍA DEL CARMEN CÁRDENAS CORTÉS  
OCTUBRE DEL 2006. MÉXICO, D.F.





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **FIRMAS**

**Alumno**

---

**Dra. Olynka Vega Vega**

**Tutor de Tesis**

---

**Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro**  
**Adscrito de Nefrología y Metabolismo Mineral**

**Co-Tutor de Tesis**

---

**Dra. Maria del Carmen Cárdenas Cortés**  
**Adscrito de Medicina Interna**

**Profesor Titular del Curso de Especialización  
y Residencia en Medicina Interna**

---

**Dr. Alfonso Gulías Herrero**  
**Subdirector de Servicios Médicos**

**Coordinador de Enseñanza**

---

**Dr. Luis F. Uscanga Domínguez**  
**Director de Enseñanza**

## **A G R A D E C I M I E N T O S**

### **A MI MADRE:**

Por haberme dado el mejor regalo: la vida.  
Además de guiarme, enseñarme los valores  
que ahora guían todas mis acciones y me  
impulsan a alcanzar todas mis metas.

### **A MI HERMANO IVÁN, FAMILIARES Y AMIGOS:**

Por respaldarme de manera incondicional en todos  
los proyectos que he emprendido y siempre están  
dispuestos a escucharme y orientarme en momentos  
difíciles de mi camino.

### **A MIS COMPAÑEROS DE GENERACIÓN**

Por haberme ofrecido su amistad, apoyo  
incondicional y ayudarme en los momentos  
difíciles de la residencia.

### **A TODOS LOS MÉDICOS DEL INSTITUTO**

Porque de ellos aprendí los conocimientos, los  
métodos para obtenerlos, así como la mística  
que distingue a nuestro Instituto

### **A LUIS MORALES**

Porque es más que un Tutor para mí,  
es un verdadero **AMIGO**.

# Í N D I C E

Resumen.....	1
I. Antecedentes.....	2
II. Planteamiento del Problema .....	4
III. Hipótesis.....	5
IV. Objetivos.....	6
V. Metodología.....	7
VI. Resultados .....	8
VII. Discusión y Conclusiones.....	14
VIII. Bibliografía .....	16

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** La inclusión de anticuerpos monoclonales anti-receptor de la IL2, quiméricos o humanizados como inductores en el esquema de inmunosupresión ha reducido de manera importante la frecuencia de rechazos agudos (RA) en pacientes con trasplante renal. El presente estudio comparó el efecto de 3 modalidades de inducción: Basiliximab, Daclizumab dosis única y Daclizumab dosis dividida, sobre la frecuencia de RA y la función renal durante el primer año en receptores de trasplante renal (RTR). **PACIENTES Y MÉTODOS.** Estudio comparativo en una cohorte retrolectiva. Se formaron 3 grupos: 1) Todos los RTR que recibieron inducción con Basiliximab en 2 dosis de 20 mg c/u. 2) RTR que recibieron Daclizumab 2 mg/kg en una aplicación (dosis única) y 3) Aquellos RTR que recibieron Daclizumab 2 dosis de 1 mg/kg c/u (dosis dividida). Los tres grupos se parearon para edad y género del receptor, haplotipos compartidos y número de trasplante. Los desenlaces primarios fueron número de RA, tiempo transcurrido hasta el primer episodio de RA, pérdida del injerto y muerte. Los desenlaces secundarios fueron: niveles de CrS a los 3, 6, 9 y 12 meses; número y tipo de infecciones, así como los costos de los 3 esquemas de inducción. **RESULTADOS.** Se estudiaron 21 pacientes en cada grupo. La incidencia de RA fue: 3/21 (14.2%) en el grupo 1 y 2/21 (9.5%) para los grupos 2 y 3, lo cual no mostró diferencia significativa. Hubo 2 muertes hasta los 12 meses de seguimiento, un paciente del grupo 1 y otro del grupo 3. Hubo una pérdida de injerto en el grupo 3 a los 2 meses por NTA. Los niveles de CrS no fueron diferentes entre los grupos. El número de infecciones fue de 6, 5 y 7 episodios para el grupo 1, 2 y 3 respectivamente, lo cual no mostró diferencia significativa. El costo fue menor en los grupos 2 y 3 en comparación con el grupo 1 ( $p < 0.001$ ). **CONCLUSIONES.** El uso de dosis reducida de Daclizumab ya sea en 1 o 2 aplicaciones, es igualmente efectiva, segura y de menor costo al esquema de Basiliximab a 12 meses de seguimiento.

**PALABRAS CLAVE:** Terapia de inducción, Daclizumab, Basiliximab, Trasplante renal, Rechazo agudo

## I. ANTECEDENTES.

El trasplante renal constituye actualmente la modalidad terapéutica más efectiva para tratamiento de la insuficiencia renal crónica en fase sustitutiva. El éxito logrado en el transcurso de las últimas dos décadas en la supervivencia tanto de pacientes receptores de trasplante renal (RTR), así como de sus injertos renales, ha dependido en gran medida del desarrollo y uso clínico de nuevos fármacos inmunosupresores tanto para la fase de inducción como para la de mantenimiento<sup>1</sup>. La mejoría en la supervivencia del injerto durante el primer año postrasplante, lograda a partir de la década de los 80's estuvo directamente relacionada con la disponibilidad de la ciclosporina A, fármaco que redujo significativamente la incidencia de eventos de rechazo agudo (RA) del injerto, aunque aun era elevada, presentándose un episodio de RA hasta en el 50% de los RTR<sup>2</sup>.

En los noventa se inició el uso de nuevos agentes inmunosupresores que han contribuido a una reducción aún mayor en la incidencia de RA. La insistencia en lograr abatir los episodios de RA obedece a que estos eventos continúan siendo el principal factor de riesgo para el desarrollo de nefropatía crónica del injerto, entidad que limita la supervivencia del injerto a largo plazo.

La terapia de inducción empleada con gran efectividad en la última década para la reducción del número de episodios de RA en pacientes con riesgo inmunológico bajo a moderado, fueron los anticuerpos monoclonales dirigidos a la cadena  $\alpha$  del receptor de interleucina 2 (IL 2 $\alpha$ R ó CD25). La cadena  $\alpha$  se expresa únicamente en las células T activadas por el estímulo antigénico específico y es en este sitio en donde el anticuerpo monoclonal se une específicamente y con gran afinidad, inhibiendo la alorreactividad de los linfocitos T que infiltran el aloinjerto ayudando a prevenir el RA<sup>3</sup>.

Estos anticuerpos monoclonales, producto de ingeniería genética, cuentan con una versión quimérica, el basiliximab (Simulect®) y otra humanizada, el daclizumab (Zenapax®). Ambos agentes han mostrado ser igualmente seguros y añaden mínima toxicidad a los esquemas basados en inhibidores de la calcineurina.<sup>4</sup> En estudios previos se demostró que el agregar anticuerpos anti-receptor de IL-2  $\alpha$  (IL-2R) a esquemas de inmunosupresión basados en ciclosporina A, disminuye el riesgo de

rechazos agudos en un 49% en los primeros 6 meses postrasplante, sin aumentar el riesgo de infección<sup>5</sup>.

La dosis recomendada de basiliximab consiste en 2 aplicaciones de 20 mg, una dosis el día de la cirugía y la otra en el 4° día postoperatorio<sup>6,7</sup>. Por otra parte, la dosis habitual de daclizumab es de 1 mg/kg cada 1-2 semanas en un total de 5 dosis, iniciando el día del trasplante<sup>8</sup>. Los estudios de farmacocinética y farmacodinámica han demostrado que los pacientes que han recibido esta dosis muestran una saturación completa de la cadena  $\alpha$  de los IL-2R de los linfocitos circulantes a una concentración de daclizumab de 4 mcg/mL por al menos 3 meses postrasplante, tiempo suficiente para tener una inmunosupresión de mantenimiento óptima incluso para aquellos pacientes con función retardada del injerto. Con ésta dosis se mantienen concentraciones séricas de daclizumab entre 1-5 mcg/mL<sup>9</sup>. Sin embargo, este régimen es más costoso que el régimen de 2 dosis de basiliximab. Los estudios originales de daclizumab incluían 2 esquemas de inmunosupresión de mantenimiento: ciclosporina A + esteroides ó ciclosporina + azatioprina + esteroides. Sin embargo, desde entonces se han desarrollado fármacos inmunosupresores más potentes para la terapia de mantenimiento, por lo cual se han explorado nuevas dosis reducidas para los esquemas clásicos de inducción. Estudios recientes sugirieron que niveles de daclizumab >1 mcg/mL están asociados con la saturación de más de 95% del total de IL-2R de los linfocitos circulantes; dichos niveles se logran con esquemas reducidos (2 mg/kg en dosis única o dividida)<sup>10</sup>. Un estudio previo realizado en nuestro Instituto mostró que una dosis reducida de daclizumab (2 mg/kg en total, administrada en dosis única o dividida) reducía la tasa de rechazos agudos de un 28 al 10% en el primer año postrasplante, sin incrementar el riesgo de infecciones oportunistas o desarrollo de neoplasias<sup>11</sup>. El presente estudio compara el efecto de 3 modalidades de inducción: Basiliximab 2 dosis de 20mg cada una, Daclizumab dosis reducida única y Daclizumab dosis reducida en 2 aplicaciones, sobre la frecuencia de episodios de RA y sobre la función renal durante el primer año en RTR, además de comparar el costo de los tres esquemas.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

### ***Problema general:***

¿Cuál es el efecto que tienen los 3 diferentes esquemas de inducción (Basiliximab a dosis estándar, Daclizumab dosis reducida aplicación única y Daclizumab dosis reducida aplicación dividida) sobre la incidencia de rechazos agudos y la función renal durante el primer año en receptores de trasplante renal?

### ***Problemas Específicos:***

¿Son igualmente seguros los 3 esquemas de inducción?

¿Cuál de los 3 esquemas de inducción es más económico para el paciente en nuestro país?

### **III. HIPÓTESIS.**

#### ***Hipótesis de trabajo:***

Los esquemas de inducción a base de Daclizumab en dosis reducida son MENOS eficaces y seguros que el esquema de Basiliximab.

#### ***Hipótesis Nula:***

Los esquemas de inducción a base de Daclizumab en dosis reducida son igualmente eficaces y seguros que el esquema de Basiliximab.

## IV. OJETIVOS

### ***Objetivo General:***

- a) Comparar el efecto de 3 esquemas de inducción: Basiliximab 2 dosis de 20 mg cada una, Daclizumab dosis reducida de aplicación única (2mg/kg DU) y Daclizumab dosis reducida en aplicación dividida (1 mg/kg cada por dos dosis), sobre la frecuencia de rechazos agudos y la función renal durante el primer año post-trasplante en receptores de injerto renal, además de comparar el costo de los tres esquemas.

### ***Objetivos Específicos:***

- a) Comparar el efecto de 3 esquemas de inducción: Basiliximab 2 dosis de 20 mg cada una, Daclizumab dosis reducida de aplicación única y Daclizumab dosis reducida en aplicación dividida, sobre la frecuencia de rechazos agudos en receptores de trasplante renal.
- b) Comparar el efecto de 3 esquemas de inducción: Basiliximab 2 dosis de 20 mg cada una, Daclizumab dosis reducida de aplicación única y Daclizumab dosis reducida en aplicación dividida, sobre la función renal el primer año post-trasplante en receptores de injerto renal.
- c) Comparar los costos de 3 esquemas de inducción: Basiliximab 2 dosis de 20 mg cada una, Daclizumab dosis reducida de aplicación única y Daclizumab dosis reducida en aplicación dividida

## V. PACIENTES Y MÉTODOS.

Se trata de un estudio comparativo en una cohorte retrolectiva. Se evaluaron los pacientes que se sometieron a trasplante renal en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre diciembre de 1999 y enero del 2005 y que recibieron anticuerpos monoclonales anti-receptor de IL-2  $\alpha$  como terapia de inducción, ya fuera de donador vivo o fallecido. Se formaron 3 grupos: Grupo 1: Todos los RTR que recibieron inducción con basiliximab a dosis estándar (2 dosis de 20 mg c/u). Grupo 2: RTR que recibieron daclizumab 2 mg/kg en dosis única y Grupo 3: aquellos RTR que recibieron daclizumab en dos dosis de 1 mg/kg c/u (dosis dividida). Los tres grupos se parearon para edad y género del receptor, haplotipos compartidos y número de trasplante.

Los desenlaces primarios fueron: episodios de RA, sobrevida del injerto y del paciente al año de seguimiento. Los desenlaces secundarios fueron: creatinina sérica (CrS) a los 3, 6, 9 y 12 meses de seguimiento, costos de la terapia de inducción, hospitalizaciones, así como número y tipo de infecciones.

Para mostrar diferencias entre los 3 grupos se utilizó ANOVA de 1 vía con análisis Post Hoc de Bonferroni en variables continuas y chi-cuadrada para variables categóricas. También realizamos un análisis univariado y multivariado con regresión logística para identificar los factores asociados a desarrollo de RA. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

## VI. RESULTADOS.

En el período estudiado 21 pacientes recibieron terapia de inducción con basiliximab, 46 con daclizumab en dosis única y 49 con daclizumab en dosis dividida. Después del pareo se incluyeron 21 pacientes en cada grupo. Los 3 grupos son semejantes en cuanto a edad, género, número de haplotipos compartidos y número de trasplante (tabla 1).

**Tabla 1. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS TRES GRUPOS**

VARIABLES	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	P
	n = 21	n = 21	n = 21	
Edad del receptor en años †	35.5 ± 13	36.5 ± 13	37.4 ± 10	0.87
Receptor masculino n (%) ‡	13 (61.9)	14 (66.6)	14 (66.6)	1.0
0 haplotipos n (%) ‡	11 (52.3)	9 (42.8)	12 (57.4)	0.61
Edad del donador en años †	36 ± 15	37 ± 13	40 ± 4	0.69
Donador masculino n (%) ‡	11 (52.3)	11 (52.3)	10 (47.6)	0.86
Primer trasplante n (%) ‡	18 (85.7)	18 (85.7)	18 (85.7)	1.0
Esquema de inmunosupresión				
CAP*	11	4	16	0.002
TAP <sup>+</sup>	6	5	2	0.284
CMP**	4	5	2	0.678
TMP**	0	7	1	0.002
Etiología de la insuficiencia renal				
Diabetes mellitus	4 (19.0)	2 (9.5)	1 (4.8)	0.33
Glomerulopatías	3 (14.3)	4 (19.0)	1 (4.8)	0.37
Desconocido	7 (33.3)	12 (57.1)	12 (57.1)	0.20
Otros	7 (33.3)	3 (14.3)	7 (33.3)	0.28

CAP\*: ciclosporina, azatioprina y prednisona

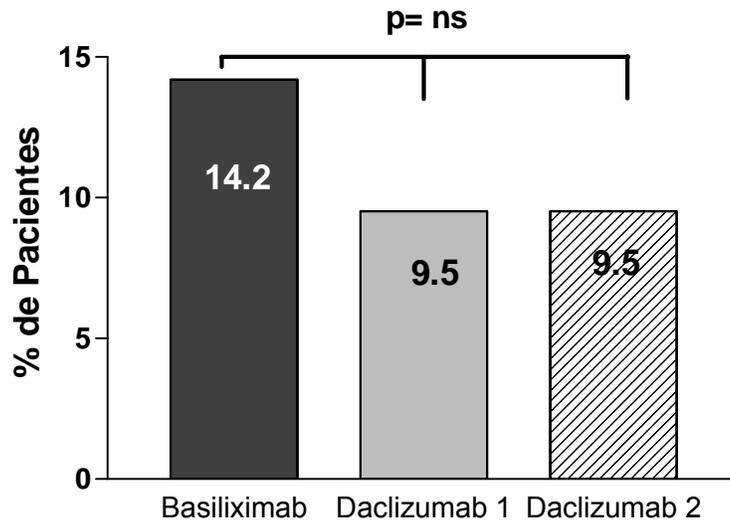
TAP<sup>+</sup>: tacrolimus, azatioprina y prednisona

CMP\*\*: ciclosporina, mofetilmicofenolato y prednisona

TMP\*\*: tacrolimus, mofetilmicofenolato y prednisona

Desenlaces primarios: en el grupo de basiliximab (grupo 1) se presentaron 3 episodios de RA (14.2%) en comparación con el grupo 2 y 3 en que se presentaron 2 episodios (9.5%) en cada uno; sin embargo esto no fue estadísticamente diferente  $p=0.852$  (figura 1).

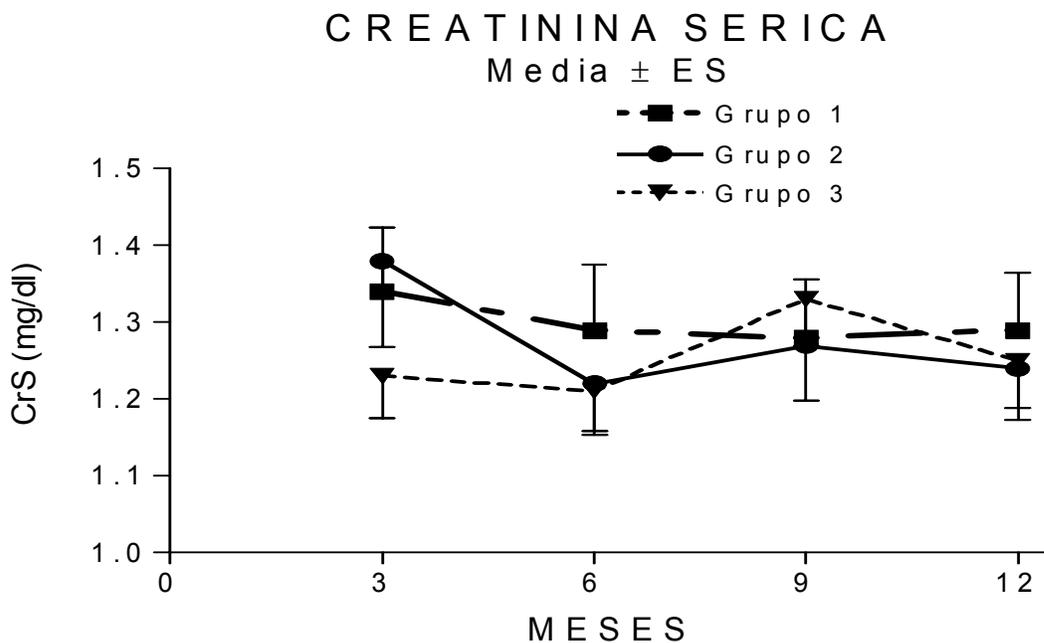
**Figura 1: Episodios de Rechazos Agudos por Esquema de Inducción**



Del grupo 1, dos pacientes desarrollaron RA a los 2 meses y el tercer paciente a los 3 meses postrasplante. Del grupo 2, un paciente presentó el RA en el primer mes y el segundo a los 11 meses. En el grupo 3, un episodio sucedió en el 1er mes y el otro a los 2 meses postrasplante. Todos los episodios de RA respondieron a tratamiento con 3 dosis de metilprednisolona calculada a 12 mg/kg. Ocurrieron 2 muertes en los 12 meses de seguimiento; un paciente del grupo 1 por un probable infarto agudo masivo al miocardio y otro del grupo 3 por neumonitis por citomegalovirus (CMV) (paciente de alto riesgo serológico: receptor negativo para AclgG CMV, con donador positivo para éste mismo anticuerpo). Este último paciente también tuvo pérdida del injerto a los 2 meses por necrosis tubular aguda secundaria a la gravedad de la infección por CMV (única pérdida de injerto en la población estudiada).

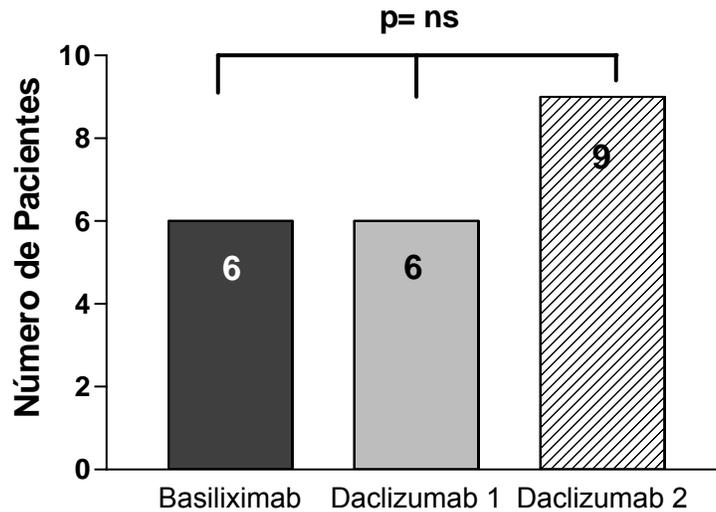
En el grupo 2 predominó el uso de tacrolimus y micofenolato de mofetilo (MMF) en los esquemas de inmunosupresión, sin embargo cuando se buscaron factores asociados con el desarrollo de RA, el análisis univariado y multivariado con regresión logística no mostraron ninguna asociación con el esquema de inmunosupresión (como grupo) ni con algún inmunosupresor en particular.

Los niveles de CrS no fueron diferentes entre los grupos en ninguna de las determinaciones (3, 6, 9 y 12 meses) como se puede observar en la figura 2.



Se presentaron un total de 6, 6 y 9 episodios de infecciones en los grupos 1, 2 y 3 respectivamente, lo cual no fue significativamente diferente (figura 3). La tabla 2 muestra los tipos de infección que se presentaron durante el seguimiento.

**Figura 3: Número de Pacientes Infectados por esquema de Inducción**

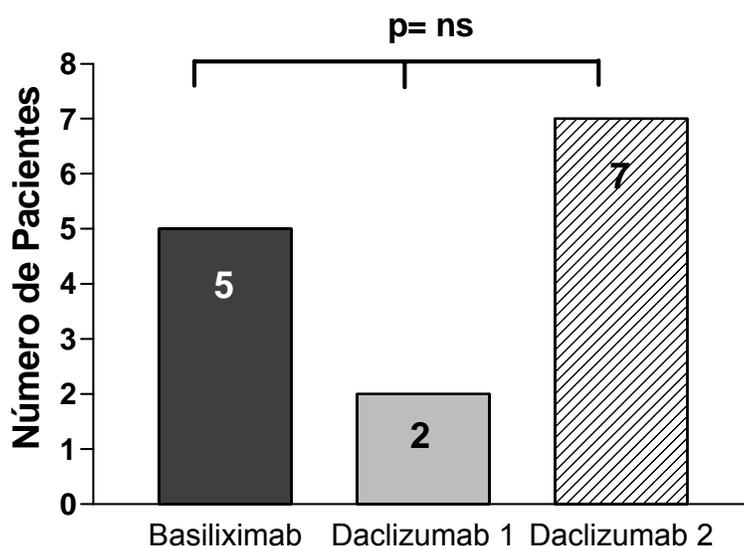


**Tabla 2. TIPO DE INFECCIONES EN LOS TRES GRUPOS**

INFECCION	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
Inf. Sistémica por Citomegalovirus	0	0	3*
Infección urinaria	5	2	7
NEUMONIA	2	0	1
Gastroenteritis	2	1	1
TEJIDOS BLANDOS	2	2	0
Infección neurológica	1	0	0
OTRAS	2	1	1

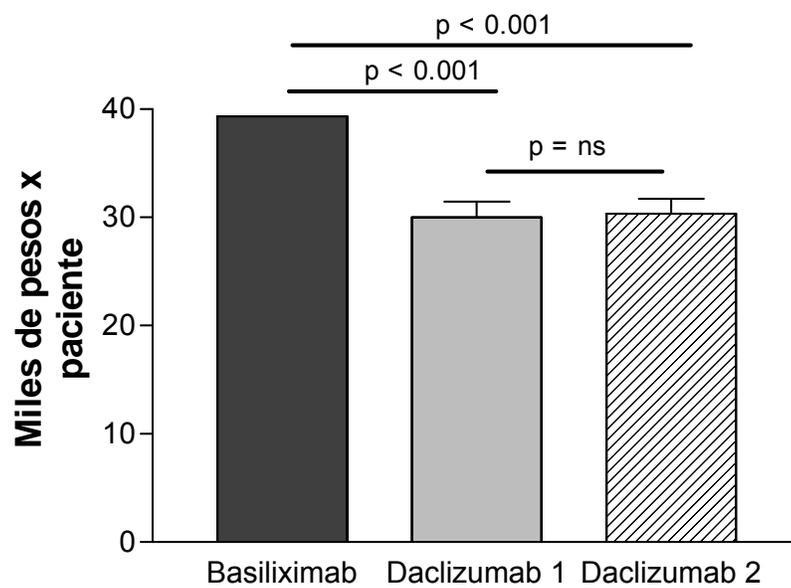
Hubo mayor número de pacientes hospitalizados en el grupo 3, pero esto no fue estadísticamente diferente (figura 4); dichas hospitalizaciones fueron relacionadas a episodios de infecciones, RA y en un paciente a paratiroidectomía.

**Figura 4: Número de pacientes hospitalizados por esquema de Inducción**



La comparación de costos se llevó a cabo con precios comerciales a septiembre del 2006. Para el basiliximab, el costo de una caja con 2 frascos-ampulas de 20 mg (dosis total requerida por paciente) era de \$39,330 pesos MN, con un costo total para el grupo 1 de \$825,930 pesos MN. Por otro lado la presentación comercial del daclizumab es de una ampula de 25 mg con costo de \$6,245.7 pesos MN cada una. Tomando en cuenta que la dosis de daclizumab se calcula por kilogramo de peso, se tomó el peso real de cada paciente al momento del trasplante lo cual resultó, para el grupo 2, un promedio por paciente de \$29,979.3 pesos MN con un total por grupo de \$693,272.7 pesos MN. Para el grupo 3 el costo promedio por paciente fue de \$30,336.3 pesos MN y un total para el grupo de \$637,061.4 pesos MN. Se debe aclarar que los pacientes del grupo 2 tuvieron un peso promedio más alto que los del grupo 3 (grupo 2 = 60 kg en promedio vs grupo 3 = 65 kg en promedio). Cabe destacar que dicha diferencia de costos fue estadísticamente significativa con  $p < 0.001$  entre basiliximab y los otros dos grupos, sin diferencia significativa entre los grupos de daclizumab dosis única o dividida (figura 5).

**Figura 5: Costos por paciente**



## VII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En el presente estudio demostramos que la administración de las dosis reducidas de daclizumab, son igualmente efectivas y seguras que el esquema habitual o recomendado de basiliximab en lo que respecta a porcentaje de eventos de RA en los primeros 12 meses de seguimiento. Este resultado es consistente con lo informado en estudios previos de nuestro Instituto<sup>11</sup> y en otros estudios que exploraban dosis reducidas de daclizumab tanto en trasplantes renales<sup>12</sup> como hepáticos<sup>12</sup> y cardíacos<sup>13</sup>.

Vincenti y colaboradores llevaron a cabo estudios de farmacocinética y farmacodinámica en los cuales compararon dos dosis de daclizumab: dosis única de 2 mg/kg el día de la cirugía vs 2 dosis, una el día de la cirugía de 2 mg/kg y la segunda de 1 mg/kg el día 14 post-quirúrgico. Aquellos pacientes de solo una dosis lograron mantener niveles séricos de daclizumab  $\geq 1\text{mcg/mL}$  por  $43 \pm 7$  días, sin embargo aquellos de dos dosis mantuvieron dichos niveles por  $45 \pm 13$  días después de la segunda dosis de daclizumab (total de 60 días).<sup>12</sup> Con estas concentraciones se demostró que los pacientes mantenían saturados a los receptores de IL-2 $\alpha$  en linfocitos circulantes por hasta 42 y 70 días para los pacientes con una o dos dosis respectivamente. En comparación con lo anterior, los primeros estudios realizados con dosis tradicionales de daclizumab de 1 mg/kg por 5 dosis, se mantenían saturados los receptores de IL-2 $\alpha$  en los linfocitos circulantes por 120 días<sup>14</sup>. Esta diferencia no impactó en el número de eventos de RA ni en la sobrevida del injerto y éste hecho se había adjudicado a que en los estudios con dosis reducidas de daclizumab se utilizaron fármacos de mantenimiento más potentes como el MMF y el tacrolimus.

En el presente estudio los esquemas de mantenimiento solo fueron diferentes para el grupo 2 donde predominó el uso de tacrolimus y MMF, sin embargo cuando se realizó el análisis univariado y multivariado con regresión logística no se encontró asociación entre RA y el esquema de inmunosupresión (como grupo) ni con algún inmunosupresor en particular; por lo cual consideramos que el efecto de seguridad y eficacia en los pacientes con dosis reducida de daclizumab no se debe al esquema de mantenimiento utilizado. Esta última aseveración también se encuentra apoyada con lo encontrado por Niemeyer<sup>15</sup>, quien describe que los pacientes sometidos a trasplante hepático recibieron dosis reducidas de daclizumab (2 dosis: la primera de 1mg/kg y la

segunda a los 4 días post-operatorios de 0.5 mg/kg) y terapia de mantenimiento a base de ciclosporina A. En dicho estudio también se demostró seguridad y eficacia de las dosis reducidas de daclizumab como terapia de inducción.

En otro estudio realizado por Pham et al<sup>16</sup> en pacientes con trasplante renal, se comparó el régimen de inducción con basiliximab a dosis habituales (20 mg X 2 dosis) con un esquema de dosis reducida de daclizumab (1 mg/kg X 2 dosis) encontrando que ambos esquemas de inducción eran igualmente seguros, eficaces y el segundo esquema más económico. En este último estudio el esquema de inmunosupresión de mantenimiento era basado en tacrolimus, mofetil micofenolato y prednisona.

El objetivo de administrar el daclizumab en monodosis el día del trasplante es lograr una mayor saturación de los receptores IL-2 $\alpha$  en las primeras semanas postrasplante, tiempo durante el cual se ajusta la terapia de inmunosupresión de mantenimiento a niveles óptimos incluso frecuentemente retrasándose el uso de inhibidores de calcineurina en aquellos pacientes con necrosis tubular aguda o función retardada del injerto de cualquier etiología. Desde el punto de vista operativo la dosis única facilita su aplicación y en algunos pacientes pudiera utilizarse una ampolla menos del fármaco agregándose a los beneficios un ligero ahorro económico. En el presente estudio se hizo evidente un ahorro significativo en ambos esquemas de dosis reducida de daclizumab comparado con el esquema estándar de basiliximab mientras que no hubo diferencia importante entre los dos grupos de daclizumab, a pesar de que los pacientes del grupo 2 tenían un peso mayor y requirieron mayor cantidad de fármaco.

Los resultados aquí descritos sugieren que los 2 esquemas de inducción de dosis reducidas de daclizumab son igualmente eficaces y seguros en comparación al esquema de inducción con dosis estándar de basiliximab. Una limitante de éste estudio es que la población estudiada no es muy grande y que al ser una cohorte retrospectiva, no hay una asignación al azar de los pacientes. Sin embargo, el pareado de los grupos busca disminuir posibles sesgos. Es importante resaltar que los resultados son congruentes con los encontrados por otros investigadores, lo que da soporte a nuestra conclusión.

## VIII. Bibliografía

- 
- <sup>1</sup> Alberú J, Mancilla, E. Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales. *Rev Invest Clin* 2005; 57: 213.
- <sup>2</sup> Pascual M, Theruvath T, Kawai T, et al. Strategies to improve Long-Term Outcomes after Renal Transplantation. *N Engl J Med*, Vol 346 (8): 580, 2002.
- <sup>3</sup> Cibrik D, Kaplan B, Meier-Kriesche H. Role of anti-interleuki-2 receptor antibodies in kidney transplantation. *BioDrugs*, 15 (10): 655, 2001
- <sup>4</sup> Gelder T, Warle M, Meulen R. Anti-Interleukin-2 Receptor Antibodies in Transplantation. *Drugs*, 64 (16):1737, 2004.
- <sup>5</sup> Adu D, Cockwell P, Ives NJ, et al. Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation : meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 326: 789, 2003.
- <sup>6</sup> Nasha B, Moore R, Amlot P, et al. International Study Group. Randomized trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet*, 350: 1193; 1997
- <sup>7</sup> Oppenheimer F, Gonzalez-Molina, Morales JM, Andres I, por el Simulect International Study Group. Basiliximab (Simulect) es seguro y eficaz en combinación con terapia triple de Sandimmun Neoral, esteroides y Cellcept en pacientes receptores de trasplante renal. *Nefrología*, 20, (Supl 4): 66. 2000.
- <sup>8</sup> Vincenti F, Lantz M, Birnbaum J, et, al. A phase I trial of humanized anti-interleukin-2 receptor antibody in renal transplantation. *Transplantation*, 63: 33-38, 1997.
- <sup>9</sup> Vincenti F. Daclizumab: novel biologic immunoprophylaxis for prevention of acute rejection in renal transplantation. *Transplant Proc* 31: 2206, 1999.
- <sup>10</sup> Vincenti F, Pace D, Birnbaum J, Lantz M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of one or two doses of daclizumab in renal transplantation. *Am J Transplant* 3: 50-52; 2003.
- <sup>11</sup> Morales-Buenrostro LE, Ortiz-Arroyo VM, Pérez-Garrido J, Correa-Rotter R, Alberú-Gómez J. Reducción en la frecuencia de rechazo agudo en receptores de trasplante renal de donador vivo con el uso de dosis reducida de daclizumab (2mg/kg). Revista de Resúmenes de la LIII Reunión anual del Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas: 160.
- <sup>12</sup> Yan L, Wang W, Lu S, et al. Single dose daclizumab induction therapy in patients with liver transplantation. *World J Gastroenterol*, 9 (8): 1881-1883; 2003.
- <sup>13</sup> Cuppoletti A, Pérez-Villa F, Vallejos I, Roig E. Experience with single-dose Daclizumab in the prevention of acute rejection in heart Transplantation. *Transplant Proc*, 37:4036-4038; 2005.
- <sup>14</sup> Nashan B, Light S, Hardie IR, Lin A, et al. Daclizumab Double therapy Study Group. *Transplantation* 67:110, 1999.
- <sup>15</sup> Niemeyer G, Martina K, Light et al: Long-term safety, tolerability and efficacy of daclizumab (Zenapax) in a two dose regimen in liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2:454, 2002.
- <sup>16</sup> Pham K, Kraft J, Thielke J, et al. Limited-dose daclizumab versus Basiliximab: A comparison of cost and efficacy in preventing acute rejection. *Transplant Proc*, 37: 899, 2005.