

Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales

Josefina Alberú*, Eduardo Mancilla Urrea**

*Departamento de Trasplantes. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**Programa de Trasplante Renal, Departamento de Nefrología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Immunosuppression for kidney transplant recipients: current strategies

ABSTRACT

Immunosuppressive therapy aims to protect transplanted organs from host responses. The success achieved during the last two decades in patient and graft survival is mainly related to the development and clinical use of efficacious immunosuppressive drugs. Nevertheless, the challenge of achieving a balance of adequate graft protection while minimizing the adverse consequences of excessive immunosuppression in the long-term continues. Current maintenance immunosuppression for renal transplant recipients generally consists of a calcineurin inhibitor plus an adjunctive antiproliferative agent, and steroids. The addition of induction therapy with a variety of monoclonal or polyclonal antibodies provides a more potent immunosuppression and its use is more relevant in patients with a high immunological risk. More recently, mammalian target of rapamycin inhibitors have been incorporated in different schemes proven its efficacy in a number of protocols. The incidence of acute rejection is now in its lower historical percentage and excellent results are reported from many transplant centers all over the world due mainly to a judicious combination of these drugs evaluated through many clinical studies. However, long-term use of immunosuppressive drugs convey inherent risks which translate in an increase of cancers and infections, among others. Ongoing investigations and clinical protocols involving new immunosuppressive drugs and biological agents are yielding important information on how to obtain tolerance or the nearest to this goal. Furthermore, there should be a continuous improvement in patient and graft survival, as the use of different immunosuppressive agents for induction and maintenance are individualized (adapted to each patient).

Key words. Immunosuppression. Renal transplantation.

RESUMEN

La terapia inmunosupresora empleada en receptores de trasplante tiene el objetivo de proteger el injerto de la respuesta inmunológica generada por parte del huésped. El éxito logrado en el transcurso de las últimas dos décadas en la supervivencia de receptores e injertos, ha dependido en gran medida del desarrollo y uso clínico de fármacos inmunosupresores de probada eficacia. Empero el enorme beneficio que han representado, el reto continúa para mantener un balance adecuado entre la protección inmunológica del injerto y la minimización de las consecuencias adversas derivadas de su indispensable utilización a largo plazo. La terapia inmunosupresora actual de mantenimiento en receptores de trasplante renal consiste habitualmente en la administración de un inhibidor de calcineurina, un agente antiproliferativo, como adyuvante, y esteroides. La adición de terapia de inducción, con modalidades biológicas de anticuerpos mono o policlonales, proveen un mayor grado de inmunosupresión y su empleo adquiere gran relevancia en pacientes con mayor riesgo inmunológico. En una etapa más reciente, los inhibidores del blanco de rapamicina han sido introducidos en varios esquemas después de probar su eficacia en múltiples protocolos. La incidencia de rechazo agudo ha alcanzado sus más bajos índices históricos y los resultados alcanzados en muchos centros de trasplante del mundo son excelentes, derivados en gran medida de la combinación juiciosa de estos fármacos, evaluados en una gran variedad de estudios. El empleo crónico de estos fármacos conlleva riesgos inherentes que se traducen en riesgos incrementados para el desarrollo de infecciones y neoplasias, entre otros. Así, mientras esperamos nuevos avances derivados de una gran profusión de estudios de investigación y protocolos clínicos con nuevas drogas inmunosupresoras y compuestos biológicos, encaminados a obtener tolerancia o lo más cercano a este propósito, deberemos ser capaces de continuar mejorando la vida funcional de la mayoría de los injertos y, desde luego, de sus receptores, "individualizando" (de acuerdo con los riesgos de cada paciente) el empleo de los agentes inmunosupresores disponibles para inducción y mantenimiento.

Palabras clave. Inmunosupresión. Trasplante renal.

El 23 de diciembre de 1954 se efectuó el primer trasplante renal exitoso en seres humanos en el hospital Peter Bent Brigham, actualmente denominado Brigham and Women's Hospital de la ciudad de Boston. El evento fue resultado de la incansable labor de un grupo perseverante de cirujanos, clínicos y biólogos: Moore, Murray, Merrill y Harrison. El procedimiento fue efectuado a un enfermo que padecía glomerulonefritis crónica a partir de la donación renal de su gemelo monocigoto.¹ Sin duda, la ausencia de diferencias en antígenos leucocitarios de histocompatibilidad entre donador y receptor, en virtud de la identidad genética de esta pareja, participó de manera decisiva en el éxito del trasplante. A 50 años de tan memorable acontecimiento, resulta de gran interés abordar el tema de inmunosupresores para receptores de trasplante renal, compuestos mediante los cuales ha sido posible brindar un trasplante exitoso a muchos enfermos con grados variables de diferencias antigénicas en el Complejo Principal de Histocompatibilidad en relación con sus donadores.

El trasplante renal constituye actualmente la terapia más efectiva para el tratamiento de muy diversas patologías renales irreversibles. El éxito logrado en el transcurso de las últimas dos décadas en la supervivencia de receptores e injertos ha dependido en gran medida del desarrollo y uso clínico

de fármacos inmunosupresores de probada eficacia. El ejemplo por excelencia tuvo lugar en la década de los ochenta, con la disponibilidad de la ciclosporina (CsA), que permitió una reducción significativa en la incidencia de eventos de rechazo agudo y una mejoría sin precedentes en la sobrevida de injertos a corto plazo,^{2,3} situación comprensible si tomamos en cuenta que la principal causa de falla de los injertos durante el primer año se debía precisamente a eventos inmunológicos de esta índole. En años subsecuentes, específicamente en los noventa, la introducción de nuevos agentes inmunosupresores y su combinación en esquemas terapéuticos han contribuido a una reducción aún mayor en la frecuencia de rechazo agudo.^{4,5} Es interesante destacar en este momento que la vida media proyectada en la actualidad para injertos de donador cadavérico, que no hayan tenido eventos de rechazo agudo, es de 17.9 años.⁶

En este artículo haremos una revisión de los fármacos inmunosupresores y productos biológicos más utilizados en la actualidad, los resultados clínicos obtenidos de su empleo y describiremos las estrategias diseñadas para disminuir los posibles efectos deletéreos de su empleo a largo plazo.

Antes de entrar en materia, es conveniente revisar de manera breve la respuesta aloinmune

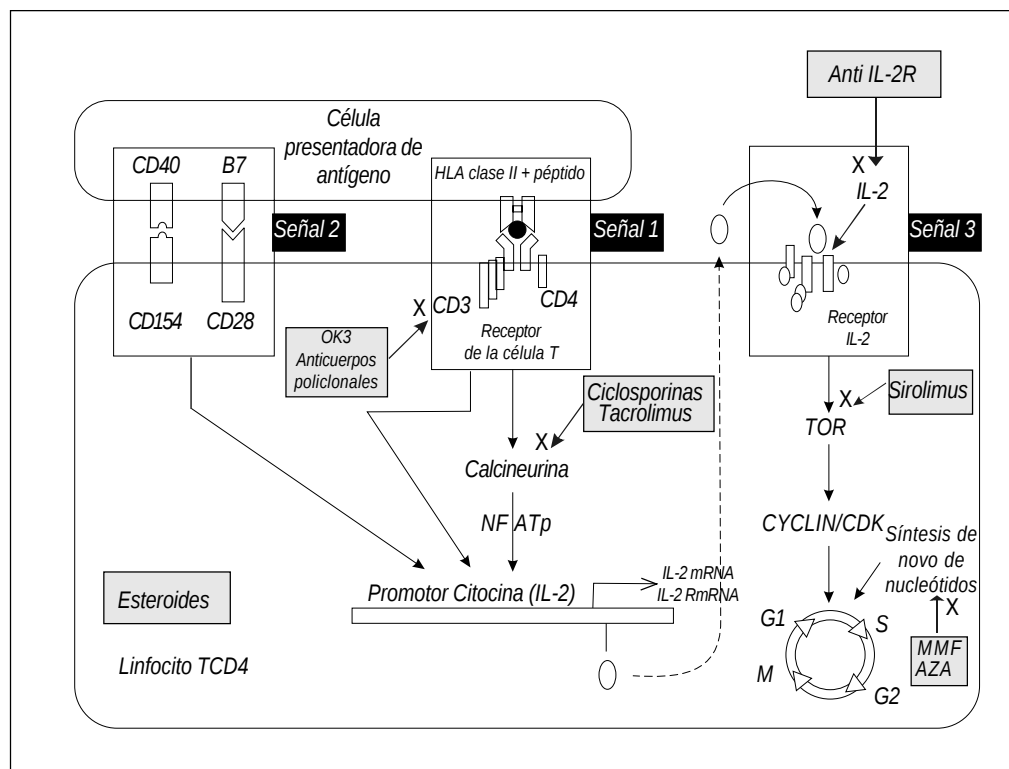


Figura 1. Representación esquemática de las señales 1, 2, 3 de la respuesta inmune y de las moléculas que participan correspondientes a T CD4 y a sus ligandos en la célula presentadora del antígeno. Los fármacos inmunosupresores en uso clínico actual se muestran en recuadro de fondo gris y la X indica el sitio de acción correspondiente.

Ciclosporina

tras la exposición del huésped a los antígenos de histocompatibilidad presentes en el injerto, y en esta forma precisar el sitio de acción de los diversos agentes inmunosupresores a los que haremos referencia. La figura 1 presenta en forma esquemática las tres señales que permiten la activación plena de linfocitos CD4 y su subsecuente proliferación y diferenciación en células T efectoras.^{7,8}

La “señal 1” está otorgada por la interacción de antígenos de histocompatibilidad en la superficie de células dendríticas (célula presentadora de antígeno) con el receptor de la célula T CD4 “cooperadora” a través del complejo CD3. La propia célula dendrítica provee la señal de coestimulación o “señal 2”, mediante la expresión de las moléculas CD80 y CD86 en la superficie de dichas células, las cuales se unen al receptor CD28 presente en la célula T. La señal 1 y la señal 2 activan vías de transducción (calcio-calcineurina, factor nuclear- κ B), que a su vez activarán factores de transcripción para la síntesis de varias moléculas, incluyendo interleucina-2 (IL-2), CD154 y CD25. La IL-2 y otras citocinas como IL-15, unidas a su receptor (CD25) en la membrana de la célula T, activarán al “blanco de rapamicina”, aportando así la “señal 3”, la cual promoverá la proliferación celular. La proliferación linfocitaria requiere la síntesis de novo de purinas y pirimidinas, así la proliferación y diferenciación dará lugar a un gran número de células T efectoras. Por su parte las células B activadas por la unión del antígeno con el receptor específico de dicha célula promoverá la producción de aloanticuerpos en contra de los antígenos HLA del donador. En esta forma la respuesta inmune generada contará con los elementos necesarios –células T efectoras y aloanticuerpos– para ocasionar grados variables de daño al injerto.

Podemos clasificar los agentes inmunosupresores disponibles en cinco grupos o categorías:

1. Inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus).
2. Inhibidores del blanco de rapamicina en mamíferos (conocidos en inglés por las siglas mTOR = mammalian target of rapamycin [sirolimus, everolimus]).
3. Agentes antiproliferativos (azatioprina, micofenolato de mofetilo [MMF]).
4. Anticuerpos monoclonales/policlonales (globulinas antilinfocítica y antitimocítica, basiliximab, daclizumab).
5. Corticoesteroides.

La ciclosporina es un undecapéptido cíclico lipofílico obtenido de los productos de fermentación del hongo *Tolypocladium inflatum Gams*.⁹

El efecto inmunosupresor de CsA está dado por una inhibición en la señal de transducción para los linfocitos; dicho efecto depende de la formación de un complejo citoplasmático con su receptor proteico llamado ciclofilina, una vez formado este complejo se produce una inhibición selectiva de la calcineurina, enzima que normalmente actúa como una fosfatasa que desfosforila ciertas proteínas nucleares reguladoras, una de las cuales es el NFAT (Factor Nuclear de Activación para células T) la cual, en condiciones normales, al ser desfosforilada pasa fácilmente a través de la membrana nuclear.

El NFAT al no poder ingresar en el núcleo del linfocito tampoco provoca la expresión de diversos genes involucrados en la activación de células T, incluyendo aquellos para interleucina-2 (IL-2), su receptor y los protooncogenes H-ras y c-myc.⁹

Los inhibidores de calcineurina promueven la expresión del factor transformador de crecimiento beta (TGF- β), que también inhibe a la IL-2 con la consiguiente disminución en la generación de linfocitos T citotóxicos; sin embargo, el TGF- β también provoca el desarrollo de fibrosis intersticial, la cual es una característica importante de nefrotoxicidad crónica por inhibidores de calcineurina.^{10,11}

La presentación actual de CsA en microemulsión es más estable que la formulación inicial. Combina un solvente lipofílico y otro hidrofílico junto a un surfactante; las presentaciones disponibles en nuestros días son tanto en forma líquida (100 mg/mL) como en cápsulas de gelatina blanda de 25 y 100 mg.¹² En la actualidad existen presentaciones genéricas que parecen tener la misma efectividad.¹³

La CsA es absorbida principalmente en el tubo digestivo alto, el metabolismo presistémico inicia en el epitelio intestinal y es regulado por el citocromo P450-IIIa.¹⁴

En contraste con la formulación inicial, la absorción de CsA en microemulsión es más rápida, completa, consistente y dosis dependiente debido a la dispersión homogénea de sus partículas (< 0.15 μ en la superficie de absorción);¹⁵⁻¹⁸ el tiempo para la Cmax es de 1.5 horas y los picos de absorción retardados o secundarios son infrecuentes.

Los efectos adversos de CsA, los cuales se relacionan con las concentraciones de la droga, incluyen ne-

frotoxicidad, hipertensión, hiperlipidemia, hiperplasia gingival, hirsutismo y temblor; puede inducir síndrome urémico-hemolítico y diabetes mellitus postrasplante.

La terapia con CsA se inicia con una dosis oral de 5-6 mg/kg cada 12 horas, los ajustes en la dosis se efectúan con base en los niveles sanguíneos. La monitorización de niveles valle (12 horas después de la administración) es comúnmente utilizada, aunque se ha sugerido que su correlación con exposición a la droga es pobre;¹⁹ la medición de niveles a las dos horas de ingerida la dosis (C2), correlaciona en forma más certera con el tiempo de concentración del área bajo la curva (AUC).²⁰ Los niveles blancos propuestos para las mediciones C2 son de 1000-1500 ng/mL (mediante inmunoensayo de polarización fluorescente -FPIA-) para los primeros seis meses postrasplante y de 800-900 ng/mL en los siguientes seis meses. Cualquiera de las dos formas de medición puede ser utilizada dependiendo de las preferencias de la institución. Los niveles de C2 a largo plazo y cualquier efecto benéfico que pudiera ello tener al seguimiento aún no ha sido precisado.

Tacrolimus

El tacrolimus es un macrólido aislado del *Streptomyces tsukubaensis*. Sus propiedades inmunosupresoras fueron reconocidas en 1984 y posteriormente apoyadas por diversos estudios.²¹⁻²⁴

Tacrolimus se une a una proteína intracelular distinta a la proteína de unión de la CsA, la cual se denomina FKBP-12 (FK binding protein); sin embargo, el mecanismo de acción es el mismo, inhibir a la calcineurina en la forma previamente descrita.

La administración del fármaco con los alimentos puede disminuir su absorción, por lo que es recomendable que su ingesta ocurra antes de la toma de alimentos. Tacrolimus es metabolizado en el hígado y excretado en la bilis; es un sustrato de CYP3A y sus interacciones con otras drogas es similar a las de CsA. Su vida media es de 8-11 horas.

La terapia se inicia con dosis orales de 0.05-0.075 mg/kg cada 12 horas, alcanzando concentraciones estables en 3-4 días.

Las concentraciones valle mantienen buena correlación con el AUC y los niveles blanco recomendados son de 5 a 15 ng/mL, pudiendo utilizarse para su determinación un inmunoensayo enzimático de micropartículas o ensayo de inmunoabsorción (EIA).

La neurotoxicidad, la alopecia y la diabetes mellitus se desarrollan más frecuentemente con el uso de tacrolimus que de CsA. La correlación entre tacroli-

mus y el incremento en diabetes mellitus postrasplante es materia de controversia actualmente, y su mayor incidencia en el pasado pudo haber estado relacionada en parte con concentraciones blanco del fármaco más elevadas que las que se recomiendan en la actualidad. De igual forma, se ha reportado una mayor incidencia de nefropatía por poliomavirus (BK virus) en pacientes tratados con tacrolimus.²⁵ De nuevo, este efecto aparente podría estar más en relación con el nivel total de inmunosupresión y a dosis más elevadas de tacrolimus utilizadas en el pasado que al efecto de un solo agente específico. En un estudio prospectivo no se observó mayor incidencia de nefropatía por virus BK en pacientes tratados con tacrolimus al compararlos con aquellos que recibieron CsA,²⁶ y recientemente fue publicado un grupo de receptores de trasplante renal que desarrollaron nefropatía por virus BK, los cuales nunca recibieron terapia con inhibidores de calcineurina ni tratamiento antirrechazo.²⁷

Existen algunas consideraciones generales que atañen a ambos inhibidores de calcineurina que conviene señalar. Tanto tacrolimus como CsA se acumulan en la grasa, hígado, páncreas, corazón, pulmón, bazo, nódulos linfáticos y sangre; sin embargo, no atraviesan la membrana hematoencefálica o la placenta. En el feto representa menos de 5% respecto con la concentración en sangre materna. Cantidades significativas se encuentran en la leche materna, por lo que está contraindicado que madres con trasplante que reciben alguno de estos fármacos amamenten a sus productos.²⁸

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos modifica su distribución y metabolismo. En pacientes con alteraciones hepáticas, especialmente colestasis, la biodisponibilidad del tacrolimus y CsA aumentan en forma importante, lo que obliga a una reducción de la dosis.

Interacciones farmacocinéticas por diversos fármacos son debidas frecuentemente a la modulación enzimática del citocromo P450 3A, que altera el metabolismo y depuración de la CsA y tacrolimus.²⁹

¿CICLOSPORINA O TACROLIMUS?

Uno u otro inhibidor de calcineurina constituyen la base de la mayoría de los esquemas de inmunosupresión utilizados en trasplante renal, actualmente. Aun cuando ejercen su efecto inmunosupresor por mecanismos similares, su perfil de toxicidad y, por ende, de efectos colaterales difiere.³⁰

La mayoría de estudios diseñados para comparar la eficacia de estos dos fármacos han demostrado

consistentemente una disminución significativa en la frecuencia de rechazo agudo en los esquemas que utilizan tacrolimus vs. CsA, inclusive cuando la comparación haya sido efectuada con la formulación de CsA en microemulsión.^{31,32} Sin embargo, pese a la disminución en la incidencia de rechazo agudo, la supervivencia de paciente e injerto a uno, tres y cinco años no ha demostrado diferencias significativas entre uno y otro fármacos. Cabe destacar que el análisis reciente del estudio multicéntrico de Estados Unidos³³ mostró que un número significativo de pacientes, originalmente asignados al grupo de CsA, fueron convertidos a tacrolimus debido al rechazo, y aun cuando no hubo diferencias significativas en supervivencia del injerto a cinco años, el estudio mostró cifras de creatinina más bajas y mejor función renal en los pacientes que recibían Tacrolimus.

Posiblemente un estudio que clarifica este último punto deriva del análisis publicado en el 2003, de la base de datos del Registro Científico de Receptores de Trasplante.³⁴ Para este estudio, los autores, en un intento de minimizar posibles sesgos derivados de factores inherentes a los donadores, compararon la supervivencia del injerto y la función renal de riñones pares procedentes de donadores cadavéricos, de los cuales uno fue asignado a pacientes que recibieron Neoral (CsA microemulsión) y el otro a pacientes que recibieron tacrolimus. El análisis incluyó 3,070 observaciones en cada brazo, y en ausencia de diferencias demográficas entre los grupos de estudio no se observaron diferencias en supervivencia del injerto a cinco años entre pacientes que recibieron Neoral vs. tacrolimus como terapia inicial. Sin embargo, en términos de función renal, la terapia inicial con tacrolimus demostró una mejor función renal sobre los pacientes que recibieron Neoral.

Las diferencias en creatinina sérica fueron estadísticamente significativas desde el periodo postrasplante temprano, y esta diferencia se sostuvo a lo largo de los cinco años del estudio. Los autores puntualizan la necesidad de un periodo de observación aún más prolongado para determinar si esta diferencia se mantiene a más largo plazo.

No deja de resultar interesante el reporte del estudio multicéntrico europeo con tacrolimus comparado con CsA (en formulación original, no de microemulsión), que muestra una menor incidencia estadísticamente significativa en cuanto a rechazo crónico a favor de pacientes que recibieron tacrolimus vs. CsA (6.6% vs. 37.3%, $p < 0.01$) y una vida media proyectada para los injertos de 15.8 vs. 10.8 años, respectivamente.³⁵ Los datos antes mencionados sugerirían que la disminución en la incidencia de rechazo cróni-

co podría ser responsable en parte de la mejor función renal observada desde etapas tempranas en pacientes bajo tratamiento con tacrolimus en los estudios antes citados.

Por otra parte, las tendencias actuales en cuanto al empleo de uno u otro inhibidor de calcineurina, en Estados Unidos de Norteamérica señalan un incremento en la utilización de tacrolimus al egreso hospitalario posterior al trasplante, incremento con un crecimiento progresivo notable desde la segunda mitad de la década de los 90, utilizado en 55% de receptores en el 2001, mientras que la terapia basada en CsA ha decrecido de 94% en 1992 a 39% en 2001.³⁶

En resumen, los protocolos clínicos en cuanto al ideal de alguno de estos dos agentes para la inmunosupresión crónica en receptores de trasplante renal, no ha sido determinada. Posiblemente, la elección de cuál inhibidor de calcineurina se debe utilizar, deberá estar basada en el perfil de eventos adversos de cada uno de estos dos fármacos y en los riesgos individuales de cada paciente; de esta forma la hipertensión, la hiperlipidemia y el riesgo de rechazo agudo serían un buen argumento a favor de tacrolimus, mientras que un riesgo elevado para desarrollo de diabetes (carga genética, obesidad, edad avanzada) irían a favor del empleo de CsA.

INHIBIDORES DEL BLANCO DE RAPAMICINA

Sirolimus

Sirolimus es un antibiótico macrocíclico producido por fermentación del hongo *Streptomyces hygroscopicus*. Tanto sirolimus como tacrolimus se unen a la misma familia de inmunofilinas, proteínas de unión FK intracelulares (FKBPs). El sirolimus se une preferentemente a FKBP25, mientras que tacrolimus tiene mayor afinidad por FKBP12.³⁷

El sirolimus afecta la activación de la célula T en un estadio más tardío, así, mientras CsA y tacrolimus inhiben la producción de citocinas, el sirolimus inhibe la respuesta a éstas, inhibiendo la señal de transducción hacia el ciclo celular inducida por citocinas, resultando en la supresión de la proliferación de células T.³⁸

Los receptores celulares para el complejo sirolimus-FKBP han sido identificados como TOR1 y TOR2.³⁹ En modelos experimentales sirolimus es un potente inmunosupresor con propiedades antitumorales;⁴⁰ adicionalmente, es efectivo en prevenir la proliferación miointimal en modelos de angioplastia coronaria⁴¹ y de enfermedad vascular del injerto en primates no humanos.⁴²

El sirolimus es metabolizado en el hígado; es un sustrato para CYP3A y muestra interacciones con otras drogas similares a aquellas conocidas para los inhibidores de calcineurina. La vida media es de 60 horas y se administra una vez al día. Habitualmente se utiliza una dosis inicial única de 6 a 15 mg, seguida de dosis de mantenimiento de 2 a 5 mg/día; las concentraciones estables del medicamento se alcanzan de cinco a siete días, y la monitorización se realiza mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Los efectos adversos reportados con el uso de sirolimus incluyen leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, mucositis, retardo en la cicatrización de heridas, formación de linfocitos, neumonitis y función retardada del injerto más prolongada.^{43,44}

Mencionaremos a continuación los estudios clínicos más relevantes que han permitido evaluar la utilidad del empleo de sirolimus en los esquemas de inmunosupresión.

En el estudio multicéntrico Norteamericano, que comparó dosis de 2 mg y 5 mg de sirolimus o azatioprina administradas conjuntamente con CsA y esteroides a receptores de trasplante renal, la incidencia de rechazo agudo a seis meses fue significativamente menor en las dos ramas del estudio que incluían sirolimus (2 mg, 16.9%, $p = 0.002$; 5 mg, 12%, $p < 0.001$; azatioprina 29.8%).⁴⁵ La supervivencia de paciente e injerto a 24 meses no difirió; sin embargo, las concentraciones de creatinina sérica fueron mayores en los grupos que recibían sirolimus. La combinación de sirolimus y CsA en las dosis utilizadas en el estudio pudieron haber incrementado los efectos nefrotóxicos de CsA.

Para evaluar la efectividad de sirolimus como agente inmunosupresor y evitar los efectos nefrotóxicos derivados del inhibidor de calcineurina, dos estudios multicéntricos han comparado el empleo de sirolimus vs. CsA.

En el primero, receptores de trasplante renal de donador cadavérico fueron aleatorizados a uno u otro fármaco, en combinación con azatioprina y esteroides. Las concentraciones de creatinina sérica fueron significativamente más bajas en los primeros meses para el grupo de sirolimus, pero no estadísticamente significativas a 12 meses; ocurrió una tendencia de mejor supervivencia del injerto al año del trasplante (para el grupo de sirolimus), sin diferencias significativas en supervivencia del paciente o incidencia de rechazo agudo.⁴⁶

En el segundo estudio al que hacemos mención, comparando sirolimus vs. CsA, se utilizó micofenola-

to de mofetilo y esteroides como agentes inmunosupresores adyuvantes. Nuevamente no ocurrieron diferencias significativas en supervivencia de paciente e injerto ni en la incidencia de rechazos agudos; sin embargo, la depuración de creatinina calculada fue mayor durante todo el estudio para los pacientes asignados a sirolimus, documentándose de igual forma un incremento significativo de trombocitopenia y diarrea en el grupo de sirolimus vs. CsA.⁴⁷

Analizados conjuntamente, estos estudios traducen una mejor función renal cuando se evita el empleo de CsA.

En dos estudios multicéntricos se ha evaluado el empleo de sirolimus en protocolos para retiro temprano de CsA. En el primero,⁴⁸ pacientes receptores de trasplante renal ($n = 430$), que recibieron terapia inicial combinada con sirolimus y CsA, fueron aleatorizados tres meses después del trasplante para permanecer en el esquema de sirolimus-CsA-esteroides o para retirar CsA del esquema quedando con ISU a base de sirolimus-esteroides; en estos últimos, la dosis de sirolimus fue incrementada para mantener niveles entre 20 y 30 ng/mL. En cuanto a función renal, los niveles de creatinina sérica fueron significativamente más bajos a 6, 12 y 24 meses (postaleatorización) en el grupo en el que se eliminó CsA, comparado con el grupo que continuó su empleo;⁴⁹ adicionalmente, la filtración glomerular fue significativamente más alta (63 vs. 57 mL/min, a 12 meses) en el grupo de retiro de CsA.

Similarmente, en el segundo estudio de esta índole,⁵⁰ los receptores de trasplante renal fueron aleatorizados para recibir dosis completa de CsA y dosis fija de sirolimus (Grupo A) o dosis reducida de CsA y dosis controlada de sirolimus de acuerdo con concentración (Grupo B), a seis meses de seguimiento los niveles de creatinina sérica fueron significativamente más bajos en los pacientes del Grupo B. Estos estudios sugieren que las terapias, en las cuales se elimina CsA o se utiliza en dosis reducida en esquemas basados en sirolimus, permiten una mejor función renal.

La evaluación histológica de las biopsias seriadas (al momento del trasplante a 12 y 36 meses postrasplante), evaluables en 63 pacientes del estudio 310 antes mencionado, aportan datos relevantes que explicarían la mejor función renal observada en los pacientes en los que se eliminó el empleo de CsA del esquema inmunosupresor. En dicho estudio, la evaluación de los seis componentes del índice de daño crónico del aloinjerto (CADI, por sus siglas en inglés) fue significativamente menor para los pacientes que se mantuvieron en sirolimus-esteroides (sin CsA)

(4.70 vs. 3.20, $p = 0.003$).⁵¹ La mejoría histológica renal observada en el grupo de retiro temprano de CsA reforzaría el concepto del beneficio de retiro del inhibidor de calcineurina para el manejo a largo plazo de receptores de trasplante renal.

AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS

Azatioprina

La azatioprina es la 1-metil-4nitro-5-imidazol derivado de la 6-mercaptopurina. Es un análogo de las purinas que interfiere con la síntesis de DNA y por lo tanto inhibe la proliferación de células T y B. La dosis habitual oscila de 1-2 mg/kg/día; su principal efecto adverso es mielotoxicidad, habitualmente dosis dependiente.

El alopurinol bloquea el catabolismo de la azatioprina, causando una supresión en la médula ósea importante, por lo cual la administración de ambos fármacos obliga a reducir la dosis de azatioprina, o incluso suspenderla.

Usualmente se utiliza junto con inhibidores de calcineurina y corticosteroides como terapia de mantenimiento. Actualmente el empleo de azatioprina ha sido sustituido en muchos centros hospitalarios del mundo por micofenolato de mofetilo (MMF) como antimetabolito primario, cuyos motivos expondremos en breve.

Cabe destacar que en muchos centros de nuestro país se sigue utilizando azatioprina como parte del esquema de inmunosupresión, lo cual obedece fundamentalmente al costo económico de este fármaco. No obstante debemos precisar que en pacientes de mayor riesgo inmunológico (segundos trasplantes, panel reactivo de anticuerpos $\geq 30\%$, enfermedad renal primaria de origen inmunológico) es altamente recomendable incluir MMF desde la etapa inicial postrasplante.

El Registro Científico de Receptores de Trasplantes de Estados Unidos, señala una tendencia sostenida y creciente a incluir MMF a partir de 1995 al egreso hospitalario postrasplante en receptores de trasplante renal.³⁶

Micofenolato de mofetilo

El MMF es un derivado semisintético de una especie de hongo *Penicillium*, y su metabolito activo es el ácido micofenólico. El ácido micofenólico es un inhibidor efectivo y reversible de la inosin monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), enzima necesaria para la síntesis de purinas por la *vía de novo*; dichas puri-

nas son indispensables para la formación de células T y B; sin embargo, otros tipos de células satisfacen sus demandas a través de la *vía alterna*, por lo que el ácido micofenólico es relativamente selectivo en inhibir la proliferación de linfocitos T y B. De igual forma es conocido su efecto inhibitorio sobre la producción de anticuerpos por células B.⁵² Sus principales efectos tóxicos son gastrointestinales (principalmente diarrea) y hematológicos (anemia, leucopenia).

El análisis que agrupó los resultados de tres estudios clínicos multicéntricos internacionales, evaluando la eficacia del MMF en combinación con CsA y esteroides, mostró una reducción significativa en la incidencia y severidad de episodios de rechazo agudo durante el primer año postrasplante en los pacientes que recibieron MMF, comparados con los que recibieron azatioprina.⁵³

La evaluación del empleo continuo a largo plazo de MMF (mínimo durante un año), demostró recientemente que la incidencia de rechazos agudos tardíos (dos y tres años postrasplante) fue significativamente más baja en el grupo de MMF, comparado con azatioprina.⁵⁴

Adicionalmente, un estudio retrospectivo en el que se compara a pacientes que recibieron MMF o azatioprina, reportó que la incidencia de falla crónica del injerto fue significativamente menor con el empleo de MMF,⁵⁵ independiente de la presencia o ausencia de rechazo agudo, lo cual sugiere un efecto protector en la prevención del rechazo crónico similar al observado a nivel experimental.⁵⁶

Para su empleo a largo plazo se ha sugerido una dosis de MMF de 1 g/día para pacientes que lo reciben en combinación con tacrolimus y prednisona.⁵⁷ La CsA puede disminuir los niveles plasmáticos de ácido micofenólico mediante inhibición de la recirculación enterohepática, mientras que tacrolimus no tiene este efecto y la dosis promedio de MMF utilizada en combinación con CsA es de 2 g/día.

Cabe destacar que el micofenolato de mofetilo ha sido utilizado en forma exitosa en diversos protocolos para discontinuar el empleo de inhibidores de calcineurina en pacientes con nefropatía crónica del injerto.^{58,59}

Existe una presentación de ácido micofenólico con capa entérica (micofenolato sódico), desarrollado para disminuir los efectos gastrointestinales altos y facilitar la liberación a nivel de intestino delgado. Dos estudios multicéntricos no demostraron diferencias significativas en síntomas gastrointestinales con dosis equivalentes de uno y otro medicamento; sin embargo, se observó un incremento en la exposición al ácido micofenólico en la presentación con capa entérica;

esta mejoría en el perfil farmacocinético podría tener beneficios en la función del injerto a largo plazo.⁶⁰

ANTICUERPOS

Antagonistas del receptor de interleucina-2 (IL-2R): daclizumab y basiliximab

Estos dos anticuerpos monoclonales anti-CD25 (anti-IL-2R), uno humanizado (daclizumab) y el otro quimérico (basiliximab), son ampliamente utilizados en trasplante renal durante la etapa de inducción para pacientes con riesgo inmunológico de bajo a moderado. Estos anticuerpos están dirigidos contra la cadena α del receptor de IL-2, cuya expresión en la superficie celular precisa la activación de la célula T.

El empleo original recomendado de daclizumab es de 1 mg/kg, intravenoso, cada dos semanas por un total de cinco dosis, iniciando el día del trasplante. Estrategias alternativas utilizando mayor dosis en un menor período de tiempo puede ser igualmente efectivo.⁶¹

Basiliximab se utiliza en dos dosis de 20 mg cada una, para aplicación intravenosa el día del trasplante y al cuarto día postrasplante, respectivamente. En ambos casos la primera dosis debe ser administrada antes de la reperusión del órgano. Las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, han sido reportadas de manera aislada con el empleo de estos anticuerpos, los cuales, por lo demás, se consideran seguros y con un perfil de eventos adversos similar a los reportados con el uso de placebo.

El análisis conjunto de dos protocolos que compararon daclizumab contra placebo en la etapa de inducción, mostraron a 12 meses una disminución significativa en la incidencia de rechazo agudo en los pacientes que recibieron daclizumab (27.7% vs. 43.3%, $p = 0.0001$).⁶²

Tal ha sido la experiencia en los receptores de trasplante renal del INCMNSZ.⁶³ No se observó incremento en la frecuencia de infecciones o enfermedad linfoproliferativa. El seguimiento en tres años de los pacientes incluidos en estos estudios, no mostraron diferencias en supervivencia de paciente o injerto, incidencia de neoplasias o diferencias en función renal.⁶⁴ De igual forma, el basiliximab ha demostrado una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de rechazo agudo en tres protocolos cuando se ha comparado contra placebo (20.8% vs. 34.9%), sin diferencias en la supervivencia de paciente o injerto.⁶⁵

Los protocolos antes mencionados, para ambos anticuerpos, han utilizado terapia de mantenimiento

doble (CsA + prednisona) o triple (CsA + azatioprina + prednisona). En un estudio más reciente, en el cual la terapia de mantenimiento fue a base de CsA + MMF + prednisona, la inducción con basiliximab contra placebo demostró una tendencia a mejor prevención de rechazo agudo a favor del grupo de basiliximab (15.3% vs. 26.6%).⁶⁶

GLOBULINA ANTITIMOCÍTICA Y ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI-CD3

Esta globulina es producida mediante la inmunización de caballos o conejos con células linfoides humanas. Los anticuerpos así producidos interactúan con antígenos de superficie linfocitaria, causando depleción de linfocitos T de la circulación e interfiriendo con la respuesta inmune celular y humoral.

Su utilidad en tratamiento de rechazos agudos resistentes a esteroides ha sido demostrada. La dosis recomendada de la globulina antitímocítica de conejo es de 1.5 mg/kg, y de la equina 15 mg/kg, para administración IV, por catéter central, de siete a 14 días. Además de las complicaciones derivadas de la inmunosupresión que condicionan, los efectos tóxicos de la globulina antitímocítica policlonal incluyen trombocitopenia, leucopenia, síndrome de liberación de citocinas (fiebre, escalofríos, cefalea) y ocasionalmente enfermedad del suero o reacciones alérgicas.

Como agentes de inducción de inmunosupresión producen linfopenia acentuada, la cual tiene una duración de alrededor de un año. En este sentido la globulina antitímocítica derivada de conejo (i.e. timoglobulina o ATG) ha mostrado superioridad sobre la equina en la prevención y tratamiento del rechazo;^{67,68} a cinco años de seguimiento, el agente derivado de conejo demostró una mejoría en la supervivencia del injerto y supervivencia del paciente libre de eventos, sin incremento en la frecuencia de enfermedad linfoproliferativa o enfermedad por CMV.⁶⁹

El muromonab-CD3, anticuerpo monoclonal murino, ha sido utilizado en la clínica por espacio de 20 años para tratar episodios de rechazo⁷⁰ y como terapia de inducción.⁷¹ Este anticuerpo se une a la cadena *epsilon* del complejo CD3 asociado al receptor de la célula T, causando síndrome de liberación de citocinas asociado con depleción linfocitaria y alteración funcional de dichas células. Las primeras dosis de OKT3 se asocian con fiebre, escalofríos, hipotensión, edema pulmonar, nefropatía y encefalopatía en casos extremos; además, se han reportado algunos casos de trombosis irreversible del injerto con el uso de OKT3.

La liberación de diversas citocinas, especialmente del factor de necrosis tumoral- α , han sido implicadas

como las causantes de dichos efectos. Al administrar este medicamento se debe tener un control estricto sobre el estado hídrico del paciente, tratando de estabilizarlo en su peso seco previamente a la administración del medicamento, asimismo, el uso de una premedicación adecuada a base de esteroides, antipiréticos y antihistamínicos, que minimizarán la aparición de dichos efectos colaterales.

El OKT3, al igual que los anticuerpos policlonales, predispone a infecciones importantes, principalmente CMV, por lo que el tratamiento profiláctico con ganciclovir durante el uso de dichos medicamentos es una conducta obligada. También, el uso de este tipo de terapia provoca un incremento en la aparición de enfermedad linfoproliferativa postrasplante. El empleo de muromonab-CD3 ha declinado con la aparición de los inmunosupresores más potentes que reducen los episodios de rechazo.

CORTICOESTEROIDES

Los corticoesteroides fueron utilizados inicialmente en trasplante para revertir los episodios de rechazo agudo. En la actualidad, es prácticamente rutinario utilizar dosis bajas de esteroides como parte del esquema inmunosupresor. Los tratamientos cortos (3-5 días) en altas dosis de corticoesteroides son utilizados para el tratamiento del rechazo agudo.

Los corticoesteroides inhiben la proliferación e inmunidad dependiente de células T, la transcripción de varias citocinas: IL-1, IL-2, IL-6, interferón- γ , y genes del factor α de necrosis tumoral.⁷²⁻⁷⁴ Debido a que no hay una citocina en particular que pueda revertir el efecto inhibitorio de los corticoesteroides en la proliferación mitogénica de células T, la combinación de varias citocinas es necesaria para restaurar dicha proliferación celular.⁷⁵ La inhibición en la producción de citocinas por los corticoesteroides representa su acción más importante para el control de la respuesta hacia el aloinjerto.

Debido a los múltiples efectos deletéreos conocidos del empleo de esteroides a largo plazo, se han llevado a cabo muy diversos protocolos encaminados a evaluar el impacto de su retiro en receptores de trasplante renal. Los resultados, en prácticamente todos estos estudios, señalan un incremento en la frecuencia de eventos de rechazo agudo tras el retiro de esteroides. El único estudio con datos disponibles a largo plazo demostró una diferencia significativa en la pérdida de injertos a cinco años para el grupo de retiro de esteroides (73% vs. 85%, $p = 0.03$).⁷⁶

Los resultados de estudios a largo plazo que se encuentran en proceso, en los cuales se evita o se reti-

ran esteroides utilizando diversas estrategias de inmunosupresión con fármacos más eficientes, ayudarán a definir el momento óptimo para su retiro, así como los agentes apropiados para continuar la inmunosupresión de mantenimiento y la población de pacientes, en quienes esta práctica puede resultar segura y recomendable.

Para concluir esta breve revisión, debemos señalar que aun cuando existen variaciones entre diversos centros de trasplante a nivel internacional, los protocolos de inmunosupresión para receptores de trasplante renal actualmente utilizados en la etapa inicial y de mantenimiento consisten comúnmente en la inclusión de un inhibidor de calcineurina (CsA o tacrolimus), un agente antiproliferativo (MMF, azatioprina), más recientemente un incremento en la utilización de sirolimus³⁶ y esteroides.

El empleo crónico de estos fármacos implica riesgos inherentes, que abarcan desde efectos adversos directamente relacionados con el mecanismo de acción de algunos de ellos, por ejemplo, cosméticos, daño funcional y/o estructural del injerto, incremento de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hiperlipidemia, hiperglucemia), entre otros, hasta los derivados del estado neto de inmunosupresión que condicionan, manifestado por una vulnerabilidad incrementada al desarrollo de infecciones por gérmenes oportunistas y cierto tipo de neoplasias.^{77,78}

Así, mientras esperamos nuevos avances derivados de una gran profusión de estudios de investigación y protocolos clínicos con nuevas drogas inmunosupresoras y compuestos biológicos^{79,80} encaminados a obtener tolerancia,⁸¹ o lo más cercano a este propósito, deberemos ser capaces de mejorar la vida funcional de la mayoría de los injertos y desde luego de sus receptores "individualizando" (de acuerdo con los riesgos de cada paciente) el empleo de los agentes inmunosupresores disponibles para inducción y mantenimiento.

REFERENCIAS

1. Harrison JH, Merrill JP, Murray JE. Renal homotransplantations in identical twins. *Surg Forum* 1956; 6: 432-6.
2. Merion RM, White DJG, Thiru S, Evans DB, Calne RY. Cyclosporine: five-years experience in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 1984; 310: 148-54.
3. Cecka JM. The UNOS scientific renal transplant registry. In: Cecka JM, Terasaki PI (Eds.) *Clinical transplants*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1996, p.1-14.
4. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995; 60: 225-32.
5. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immuno-

- suppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 977-83.
6. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988-96. *N Engl J Med* 2000; 342: 605-12.
7. Sayegh M, Watschinger B, Carpenter C. Mechanisms of T cell recognition on alloantigen: the role of peptides. *Transplantation* 1994; 57: 1295-302.
8. Sayegh M, Turka L. The role of T cell co-stimulatory activation pathways in transplant rejection. *N Engl J Med* 1998; 338: 1813-21.
9. Kahan B. Cyclosporin. *N Engl J Med* 1989; 321: 1725-38.
10. Bennet W, Dem Mattos A, Meyer M, Andoh T, Barry J. Chronic cyclosporine nephropathy: the Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int* 1996; 50: 1089-100.
11. Shin G, Khanna A, Ding R, et al. In vivo expression of transforming growth factor- β 1 in humans: stimulation by cyclosporine. *Transplantation* 1998; 65:313-18.
12. Otto MG, Mayer AD, Clarien PA, et al. Randomized trial of cyclosporine micro-emulsion (Neoral) vs. conventional cyclosporine in liver transplantation: MILTON study. Multicenter International Study in Liver Transplantation of Neoral. *Transplantation* 1998; 66: 1623-40.
13. First MR, Alloway R, Schroeder TJ. Development of Sang-35: a cyclosporine formulation bioequivalent to Neoral. *Clin Transplant* 1988; 12: 518-24.
14. Kolars JC, Merion RM, Awni WM, Watkins PB. First-pass metabolism of cyclosporine by the gut. *Lancet* 1991; 338: 1488-90.
15. Mueller EA, Kovarik JM, Van Bree JB, et al. Pharmacokinetics and tolerability of a micro-emulsion formulation of cyclosporine in renal allograft recipients: a concentration-controlled comparison with the commercial formulation. *Transplantation* 1994; 57: 1178.
16. Kovarik JM, Mueller EA, Van Bree JB, et al. Within day consistency in cyclosporine pharmacokinetics from a micro-emulsion formulation in renal transplant patients. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 232-7.
17. Kovarik JM, Mueller EA, Van Bree JB, et al. Cyclosporine pharmacokinetics and variability from a micro-emulsion formulation: multicenter investigation in kidney transplant patients. *Transplantation* 1994; 58: 1-5.
18. Mueller EA, Kovarik JM, Van Bree JB, et al. Improved dose-linearity of cyclosporine pharmacokinetics from a micro-emulsion formulation. *Pharmacol Res* 1994; 11: 301-4.
19. Min DI, Peery PJ, Chen HY, Hunsicker LG. Cyclosporine through concentrations in predicting allograft rejection and renal toxicity up to 12 months after renal transplantation. *Pharmacotherapy* 1998; 18(2): 282-7.
20. Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K. Patient management by Neoral C(2) monitoring: an international consensus statement. *Transplantation* 2002; 73(9 suppl): S19-22.
21. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomycin's, II. Immunosuppressive effect of FK-506 *in vitro*. *J Antibiotics* 1987; 40: 1256-65.
22. Ochiai T, Nagata M, Nakajima K, et al. Studies of the effects of FK506 on renal allografting in the beagle dog. *Transplantation* 1987; 44: 729-33.
23. Kino T, Inamura N, Sakai F, et al. Effect of FK506 on human mixed lymphocyte reaction *in vitro*. *Transplant Proc* 1987; 19: 36-9.
24. Todo S, Ueda Y, Demetris JA, et al. Immunosuppression of canine, monkeys and baboon allografts by FK506; with special reference to synergism with other drugs and to tolerance induction. *Surgery* 1988; 104: 239-49.
25. Nicleleit V, Hirsch HH, Zeiler M y cols. BK-virus nephropathy in renal transplants: tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(3): 324-32.
26. Agha I, Álvarez A, López-Rocafor L, et al. A prospective evaluation of BK virus infection in renal transplant recipients (abstr). *Am J Transplant* 2002; 2(suppl 3): 260
27. Lipshutz GS, Flechner SM, Govani MV, Vincenti F. BK nephropathy in kidney transplant recipients treated with a calcineurin inhibitor-free immunosuppression regimen. *Am J Transplant* 2004; 4: 2132-4.
28. Danovitch GM. Immunosuppressant-induced metabolic toxicities. *Transplant Rev* 2000; 14(2): 65-81.
29. Behrens O, Kohlhaw K, Gunter H, et al. Detection of cyclosporine A in breast milk: is breast feeding contraindicated? *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 1989; 49: 207-9.
30. Kronbach T, Fisher V, Meyer UA. Cyclosporine metabolism in human liver: identification of a cytochrome P-450III gene family as the mayor cyclosporine-metabolizing enzyme explains interactions of cyclosporine with other drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 630-5.
31. Knoll GA, Bell RC. tacrolimus vs. cyclosporine for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 1999; 318(7191): 1104-7.
32. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine micro-emulsion in renal transplantation: a randomized multicenter study. *Lancet* 2002; 359(9308): 741-6.
33. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved graft survival at five-years. *Transplantation* 2002; 73(5): 775-82.
34. Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche HU. Long-term graft survival with Neoral and tacrolimus: a paired kidney analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2980-4.
35. Mayer AD. Chronic rejection and graft half-life: five-year follow-up of the European tacrolimus multicenter renal study. *Transplant Proc* 2002; 34(5): 1491-2.
36. Helderman JH, Bennett WM, Cibrik DM, et al. Immunosuppression: practice and trends. *Am J Transplant* 2003; 3(suppl. 4): 41-52.
37. Jin YJ, Burakoff SJ, Bierer BE. Molecular cloning of a 25-kDa high affinity rapamycin binding protein, FKBP25. *J Biol Chem* 1992; 267: 10942-5.
38. Dumont FJ, Staruch MJ, Koprak SL, Melino MR, Sigal NH. Distinct mechanisms of suppression of murine T cell activation by the related macrolides FK-506 and rapamycin. *J Immunol* 1990; 144:251-8.
39. Heitman J, Movva NR, Hall MN. Target for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science* 1991; 253: 905-9.
40. Sehgal SN. Rapamune (sirolimus, rapamycin): an overview and mechanism of action. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 660
41. Burke SE, Lubbers NL, Chen YW, et al. Meointimal formation after balloon-induced vascular injury in Yucatan mini-pigs is reduced by oral rapamycin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(6): 829
42. Ikonen TS, Gummert JF, Hayase M, et al. sirolimus (rapamycin) halts and reverses progression of allograft vascular disease in non-human primates. *Transplantation* 2000; 70: 969.
43. McTaggart RA, Gottlieb D, Brooks J, et al. sirolimus prolongs recovery from delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3(4): 416-23.
44. Giessing M, Budde K. sirolimus and lymphocyte formation after kidney transplantation: an immunosuppressive medication as co-factor for a surgical problem? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(2): 448-9.

45. Kahan BD. Two-year results of multicenter phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of sirolimus to cyclosporine-based immunosuppressive regimens in renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35(3 suppl): S37-51.
46. Groth CG, Backman L, Morales JM, et al. sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine: sirolimus European renal transplant study group. *Transplantation* 1999; 67(7): 1036-42.
47. Kreis H, Cisterne JM, Land W, et al. sirolimus in association with Mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 69(7): 1252-60.
48. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R y cols. sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001; 72(5): 777-86.
49. Oberbauer R, Kresi H, Johnson RW, et al. Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-year results of the Rapamune maintenance regimen study. *Transplantation* 2003; 76(2): 364-70.
50. Gonwa TA, Hricik DE, Brinker K, Grinyo JM, Schena FP. Improved renal function in sirolimus-treated renal transplant patients after early cyclosporine elimination. *Transplantation* 2002; 74(11): 1560-7.
51. Mota A, Arias M, Taskinen, et al. sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved renal histology and function at 3-years. *Am J Transplant* 2004; 4: 953-61.
52. Sievers T, Rossi S, Ghobrial R, et al. Mycophenolate mofetil. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 1178-97.
53. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, et al. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection: the international Mycophenolate mofetil renal transplant study groups. *Transplantation* 1997; 63(1): 39-47.
54. Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, et al. Long-term use of Mycophenolate mofetil is associated with a reduction in the incidence and risk of late rejection. *Am J Transplant* 2003; 3: 68-73.
55. Ojo AJ, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000; 69: 2405-9.
56. Azuma H, Binder J, Heeman U, et al. Effects of RS61443 on functional and morphological changes in chronically rejecting rat kidney allografts. *Transplantation* 1995; 59: 460-6.
57. Squifflet JP, Backman L, Claesson K y cols. Dose optimization of Mycophenolate mofetil when administered with a low dose of tacrolimus in cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 2001; 72(1): 63-9.
58. Weir MR, Fink JC, Hanes DS, et al. Chronic allograft nephropathy: Effect of cyclosporine reduction and addition of Mycophenolate mofetil on progression of renal disease. *Transplant Proc* 1999; 31: 1286-7.
59. Weir MR, Traver Ward M, Blahut SA, et al. Long-term impact of discontinued or reduced calcineurin inhibitor in patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2001; 59: 1567-73.
60. Granger DK. Enteric-coated Mycophenolate sodium: results of two pivotal global multicenter trials. *Transplant Proc* 2001; 33(7-8): 3241-4.
61. 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* 2003; 3(1): 50-2.
62. Ekberg H, Backman L, Tufveson G, et al. daclizumab prevents acute rejection and improves patient survival post transplantation: 1-year pooled analysis. *Transpl Int* 2000; 13(2): 151-9.
63. 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.
64. Bumgardner GL, Hardie I, Johnson RW, et al. Results of 3-year phase III clinical trials with daclizumab prophylaxis for prevention of acute rejection after renal transplantation. *Transplantation* 2001; 72(5): 839-45.
65. Nashan B, Moore R, Amlot P, et al. Randomized trial of basiliximab vs. placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients: CHIB 201 international study group. *Lancet* 1997; 350(9086): 1193-8.
66. Lawsen JG, Davies EA, Mourad G, et al. Randomized double-blind study of immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with Mycophenolate mofetil-containing triple therapy in renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75(1): 37-43.
67. Brennan DC, Flavin K, Lowell JA, et al. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin vs. Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 67(7): 1011-8.
68. Gaber AO, First MR, Tesi RJ, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66(1): 29-37.
69. Hardinger KL, Schnitzler M, Miller B y cols. Long-term comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction in adult renal transplantation: evidence of improved allograft survival at 5-years [abstr]. *Am J Transplant* 2003; 3: 556.
70. Ortho Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *N Engl J Med* 1985; 313: 337-42.
71. Norman DJ, Kahana I, Stuart FP Jr, et al. A randomized clinical trial of induction therapy with OKT3 in kidney transplantation. *Transplantation* 1993; 55 :44-50.
72. Knudsen PJ, Dinarello CA, Strom TB. Glucocorticoids inhibit transcription and post-transcriptional expression of interleukin-1. *J Immunol* 1987; 139: 4129-34.
73. Zanker B, Waltz G, Wieder KJ, Strom TB. Evidence that glucocorticosteroids block expression of the human interleukin-6 gene by accessory cells. *Transplantation* 1990; 49: 183-5.
74. Arya SK, Wong-Staal F, Gallo RC. Dexamethasone mediated inhibition of T cell growth factor and gamma interferon messenger RNA. *J Immunol* 1984; 133: 273-6.
75. Almawi WY, Lipman ML, Stevens AC, Zanker B, Hadro ET, Strom TB. Abrogation of glucocorticosteroid-mediated inhibition of T-cell proliferation by the synergistic action of IL-1, IL-6, and IFN. *J Immunol* 1991; 146: 3523-7.
76. Sinclair NR. Low-dose steroid therapy in cyclosporine-treated renal transplant recipients with well-functioning grafts. The Canadian multicentre transplant study group. *Can Med Assoc J* 1992; 147(5): 645-57.
77. Wheeler DC, Steiger J. Evolution and etiology of cardiovascular diseases in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000; 70: Suppl: SS41-SS45.
78. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4: 905-13.
79. Kahan BD. Individuality: the barrier to optimal Immunosuppression. *Nature Rev Immunol* 2003; 3: 831-8.
80. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-29.

81. Matthews JF, Ramos E, Bluestone JA. Clinical trials of transplant tolerance: slow but steady progress. *Am J Transplant* 2003; 3: 794-803.

Correspondencia:

Dra. Josefina Alberú-Gómez

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán.
Departamento de Trasplantes.
Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Tlalpan
14080, México, D.F.
Teléfono y Fax: 5655-9471
Correo electrónico: josefinaalberu@hotmail.com