



## Trabajo de investigación

# Terapia de inducción con basiliximab en trasplante renal. Doce años de experiencia en el Hospital Central Militar

Héctor F Noyola-Villalobos,\* Fernando Espinoza-Mercado,† Enrique Jiménez-Chavarría,§ Marco Antonio Loera-Torres,|| Eric Rivera-Navarrete‡

\* Jefe del Área de Cirugía y del Departamento de Cirugía de Trasplantes, Hospital Central Militar, México, DF

† Residente de Cirugía General, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, México, DF

§ Jefe de la Sección de Cirugía de Trasplantes y del Servicio de Cirugía Pancreatobiliar, Hospital Central Militar, México, DF

|| Adscrito del Departamento de Cirugía de Trasplantes y Jefe del Servicio de Cirugía Hepática, Hospital Central Militar, México, DF

## RESUMEN

**Antecedentes:** El basiliximab se clasifica como un anticuerpo monoclonal IgG1 dirigido contra el receptor de la interleucina-2; es un anticuerpo quimérico murino/humano indicado como terapia de inducción en el trasplante renal y en combinación con otros inmunosupresores para la prevención del rechazo agudo. **Objetivo:** Valorar la eficacia de la terapia de inducción con basiliximab de forma protocolizada en pacientes trasplantados de riñón. **Metodología:** Es un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y unicéntrico, realizado en el periodo comprendido entre enero de 1999 y diciembre de 2010, mediante revisión sistemática de los expedientes de aquellos pacientes trasplantados de riñón que recibieron terapia de inducción con basiliximab; las medidas de los resultados primarios fueron tasa de rechazo y mortalidad. **Resultados:** De 496 pacientes trasplantados de riñón en un periodo de 12 años, 278 recibieron terapia de inducción con basiliximab (56%); 129 sujetos, con daclizumab (26%); cuatro, con timoglobulina (0.8%), y hubo 85 individuos sin inducción (17.2%). Las personas con basiliximab presentaron 6.8% de rechazo agudo, 5.3% de rechazo crónico y 5% de mortalidad. **Conclusión:** La terapia de inducción con basiliximab reduce significativamente la proporción de los pacientes que experimentaron rechazo agudo durante el primer año, por lo que es un procedimiento eficaz y seguro con tasas de rechazo similares a las reportadas en la literatura.

**Palabras clave:** Terapia de inducción, inmunosupresión, basiliximab, rechazo agudo, rechazo crónico, trasplante renal.

## ABSTRACT

**Background:** Basiliximab is classified as IgG1 monoclonal antibody directed against the interleukin-2 receptor; is a chimeric murine/human antibody indicated as induction therapy in renal transplantation and in combination with other immunosuppressive drugs to prevent acute rejection. **Objective:** To assess the efficacy of induction therapy with basiliximab per protocol in kidney transplant patients. **Methodology:** This is an observational, retrospective, descriptive, single-center study, conducted in the period between January 1999 and December 2010. A systematic review of the patient's records of who received kidney transplants and induction therapy with basiliximab; the primary outcome measures were mortality and rejection rate. **Results:** Of 496 kidney transplant patients over a period of 12 years, 278 received induction therapy with basiliximab (56%); 129 subjects with daclizumab (26%); four with Thymoglobulin (0.8%), and there were 85 patients without induction (17.2%). People with basiliximab showed 6.8% of acute rejection, chronic rejection 5.3% and 5% mortality. **Conclusion:** Induction therapy with basiliximab significantly reduces the proportion of patients who experienced acute rejection during the first year, so it is an effective and safe procedure with rejection rates similar to those reported in the literature.

**Key words:** Induction therapy, immunosuppression, basiliximab, acute rejection, chronic rejection, kidney transplantation.

## ANTECEDENTES

El basiliximab (Simulect®) se clasifica como un anticuerpo monoclonal con actividad contra el receptor de interleucina-2 (IL-2R $\alpha$ ). Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG1 que se une a la cadena  $\alpha$  del receptor de IL-2 y, mediante esta acción, inhibe la proliferación de los linfocitos T. El basiliximab es un anticuerpo recombinante quimérico murino/humano aprobado como terapia de inducción para su uso en la prevención del rechazo agudo en el trasplante renal.<sup>1</sup> El motivo por el cual se usa la terapia de inducción es para proveer al huésped de una inmunosupresión mayor durante los primeros días postrasplante y cuando el riesgo de rechazo de aloinjerto es mayor.<sup>2</sup>

Con respecto a las propiedades farmacodinámicas del basiliximab, se sabe que la saturación completa del IL-2R $\alpha$  se obtiene a partir de una concentración sérica de  $>0.2 \mu\text{g/mL}$  para mantener los linfocitos T circulantes bloqueados por un periodo de cuatro a seis semanas, lo cual se logra con la dosis recomendada para adultos (20 mg el día cero y 20 mg el día cuatro postrasplante, por vía intravenosa). La terapia de inducción con basiliximab reduce de 18 a 44% (valor pretrasplante) a  $<3\%$  la cantidad de linfocitos T saturados en su receptor IL-2R $\alpha$ . De esta manera, se reduce sustancialmente la respuesta inmunológica al aloinjerto y, por ende, la probabilidad de rechazo agudo.<sup>1,3,4</sup>

En estudios retrospectivos, la inducción con basiliximab agregada al esquema inmunosupresor mostró beneficios en términos de menores tasas de rechazo agudo, 7.6 *versus* 24%, comparada con esquemas sin terapia inductora ( $n = 253$ , periodo de seguimiento a 4 años), sin encontrar diferencias significativas en cuanto a la supervivencia del aloinjerto ni en la mortalidad.<sup>5</sup>

En ensayos clínicos controlados aleatorizados y de metaanálisis publicados previamente, reportan que la inducción con basiliximab intravenoso en trasplante renal es efectiva en la reducción de rechazo del aloinjerto renal comparada contra placebo o la no inducción; sin embargo, los ensayos clínicos controlados individuales no han demostrado una mejoría significativa en la supervivencia del aloinjerto y del paciente más allá de los 12 meses posteriores al trasplante.<sup>6-8</sup>

Nuestro estudio tiene el objetivo de reportar nuestra experiencia en 12 años con la terapia de inducción con basiliximab en un solo centro de trasplante, así como documentar las tasas de rechazo agudo y crónico y la mortalidad en la población estudiada.

## OBJETIVO

El objetivo principal de este estudio fue valorar la eficacia del basiliximab como terapia de inducción, valorando el rechazo agudo y crónico, así como la mortalidad en el primer año de trasplante en forma global en un solo centro con el mismo grupo de cirujanos.

## METODOLOGÍA

### Diseño del estudio

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo realizado en el periodo comprendido de enero de 1999 a diciembre de 2010 en el Hospital Central Militar (México, DF), con revisión sistemática de los expedientes de los pacientes trasplantados de riñón que recibieron terapia inmunosupresora de inducción con basiliximab. Los sujetos recibieron inducción con una dosis de basiliximab el día cero y el día cuatro (20 mg por vía intravenosa). Los individuos tuvieron seguimiento por protocolo con revisiones posteriores a la semana, a los 15 días y posteriormente, cada tres meses. Las medidas de resultados primarios para el estudio fueron la supervivencia del aloinjerto, la presencia de rechazo y la mortalidad; no se requirió consentimiento informado debido a que el estudio se basó en una revisión de expedientes y no se realizó ninguna intervención en los enfermos.

### Criterios de inclusión

Los pacientes seleccionados para entrar al estudio cumplieron los siguientes criterios: trasplantados de riñón de novo con edad de 15-65 años, género masculino y femenino, inmunoterapia inductora con basiliximab, receptores de donante vivo emparentado y no emparentado, receptores de donante cadavérico (criterios clásicos de donantes cadavéricos).

### Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión en el momento de la selección de los sujetos fueron: individuos trasplantados de múltiples órganos, historia de mal apego al tratamiento postrasplante y expediente incompleto.

### Criterios de eliminación

La presencia de uno o más de los siguientes criterios fue causa de eliminación: abandono del tratamiento,

falta de apego al tratamiento inmunosupresor, pérdida del seguimiento, reacción adversa al fármaco inmunosupresor y defunción por otra causa.

### Análisis estadístico

La estadística descriptiva para variables categóricas se expresa en forma numérica y en porcentajes. Las variables cuantitativas continuas se expresaron en medias, desviación estándar (DS), mediana y rangos, y para el manejo y el cálculo de datos se utilizó el software Microsoft® Excel® for Mac v.14.0.0.

## RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de los pacientes trasplantados en el periodo comprendido de enero de 1999 a diciembre de 2010, con un total de 496 sujetos trasplantados de riñón; 278 individuos recibieron inmunosupresión inductora con basiliximab (56%); 129 personas, con daclizumab (26%); 85 sujetos no recibieron ningún tipo de inducción inmunosupresora (17.2%); y 4 pacientes, con timoglobulina (0.8%), ver *Cuadro 1*.

### Factores demográficos

En las personas en quienes se empleó basiliximab como terapia de inducción, la edad promedio fue de 30 años (DS = 13.8); la distribución por géneros fue de 53% hombres y 47% mujeres. Hubo 272 pacientes en los que el trasplante renal fue de novo (97.8%), y en seis individuos fue su segundo trasplante (retrasplante con 2.2%). Los injertos de los receptores provenían de donantes vivos relacionados en 235 sujetos (84.5%); de donadores cadavéricos, en 15 personas (5.4%), y de donadores vivos no relacionados, en 28 enfermos (10.1%). Las causas de la insuficiencia renal crónica fueron las siguientes: glomerulonefritis, 225 pacientes (80.9%); nefropatía diabética, 25 sujetos (9%); nefropatía lúpica, 8 individuos (2.9%); enfermedad renal

poliquística, 5 personas (1.8%); enfermedad urológica primaria, 9 enfermos (3.2%); de causas idiopáticas, 2 pacientes (0.7%), y clasificados como otras causas, 4 sujetos (1.5%), ver *Cuadro 2*.

### Rechazo agudo, rechazo crónico y mortalidad

Las medidas de resultados primarios fueron tasa de rechazo agudo, rechazo crónico y mortalidad en el primer año de trasplante. En el *Cuadro 3* se enlistan los

**Cuadro 2. Información demográfica de los receptores tratados con basiliximab.**

Variable	Basiliximab (n = 278)	
	Número	Porcentaje
Edad, promedio (años) (DS)*	30	(13.8)
Masculino	147	53
Femenino	131	47
Diagnóstico renal		
Diabetes	25	9.0
Glomerulonefritis	225	80.9
Riñón poliquístico	5	1.8
Nefropatía lúpica	8	2.9
Enfermedad urológica	9	3.2
Enfermedad Idiopática	2	0.7
Otras	4	1.5
Tipo de donador		
Donador vivo relacionado	235	84.5
Donador cadavérico	15	5.4
Donador vivo no relacionado	28	10.1

\* DS = desviación estándar

**Cuadro 3. Frecuencia de rechazo agudo, rechazo crónico y mortalidad por año de trasplante, en pacientes que recibieron Inducción con basiliximab (n= 278).**

Año	Pacientes inducidos con basiliximab	Rechazos agudos n (%)	Rechazos crónicos n (%)	Mortalidad n (%)
1999	15	3 (20.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
2000	20	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
2001	23	4 (17.4)	1 (4.3)	1 (4.3)
2002	14	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2003	40	2 (5.0)	4 (10.0)	1 (2.5)
2004	45	0 (0.0)	4 (8.9)	3 (6.7)
2005	31	2 (6.5)	1 (3.2)	3 (9.7)
2006	14	2 (14.3)	3 (21.4)	2 (14.3)
2007	16	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)
2008	26	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
2009	8	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2010	26	3 (11.5)	0 (0.0)	1 (3.8)
Total	278	19 (6.8)	15 (5.4)	14 (5.0)

**Cuadro 1. Terapia de inducción en pacientes trasplantados de riñón de 1999 a 2010.**

Terapia de inducción	Número	Porcentaje
Basiliximab	278	56.0
Daclizumab	129	26.0
Timoglobulina	4	0.8
Sin inducción	85	17.2
Total	496	100.0

resultados primarios por año para los trasplantados de riñón de 1999 a 2010 y el total de eventos durante los 12 años del estudio en pacientes que recibieron terapia de inducción con basiliximab. La tasa de rechazo agudo global en todo el periodo de 12 años fue de 19 personas (6.8%), mientras que la tasa de rechazo crónico durante los 12 años fue de 5.3% y finalmente, la mortalidad durante todo el periodo fue de 5.0%.

## DISCUSIÓN

El trasplante renal ha sido por muchos años el tratamiento de elección de los individuos con enfermedad renal crónica avanzada; el resultado depende de muchos factores, principalmente, de la efectividad de la inmunosupresión, piedra angular del éxito de los trasplantes. A pesar de esto, no hay una estandarización en los regímenes de manejo clínico y, por el contrario, hay una gran diversidad en los enfoques terapéuticos.

Al analizar las características generales de los enfermos, se evidenció que el género masculino fue el más frecuente en nuestro grupo y la media de edad fue de 30 años, sin encontrar diferencias significativas en el sexo y la edad. La principal causa de insuficiencia renal crónica fue la glomerulonefritis, en 80.9% de los casos, y como segunda causa, la nefropatía por diabetes mellitus, en 9%; lo anterior es similar a los reportado en la literatura como principales causas, siendo la diabetes mellitus y la hipertensión las que encabezan la frecuencia; la modificación del orden puede deberse al tipo de pacientes, la gran mayoría de los cuales son personas jóvenes, y no representan la totalidad de la población trasplantada.

El tipo de donante más frecuente fue el vivo relacionado, en 84.5% de los casos. El esquema inmunosupresor de mantenimiento basado principalmente en tacrolimus, micofenolato y prednisona sugiere ser un factor de riesgo para rechazo (RR 9.7, IC95% 1.3-71.5,  $p < 0.01$ ). Sin embargo, cuando se ajustó el riesgo, el OR para este esquema fue de 0.3 (IC95% 0.0-3.8,  $p = 0.38$ ), lo que indica que tampoco influyó en el rechazo agudo. Varios estudios han demostrado que la incidencia de rechazo agudo es menor cuando se usa tacrolimus comparado con ciclosporina.

Algunos estudios reportan índices de rechazo de hasta 19% en el primer año con el uso del basiliximab; la baja tasa de rechazo observado en nuestro estudio, que está por debajo de lo reportado, se podría justificar, ya que en nuestra investigación no se determinó

a los sujetos con alto riesgo inmunológico y el mayor porcentaje de trasplantados fueron de donante vivo relacionado; no podemos establecer que el grupo es homogéneo desde el punto de vista inmunológico, ya que no se pudo determinar la presencia de anticuerpos anti-HLA, ni otros factores como las transfusiones previas y el embarazo.

Como último punto, debido a que no se realizó biopsia de riñón en todos los pacientes para el diagnóstico de rechazo, no se puede hacer la diferencia entre el rechazo y la toxicidad con los calcineurínicos.

Debido al menor número de sujetos tratados con daclizumab, no podemos hacer un análisis comparativo con el basiliximab para demostrar un mejor resultado con el uso de este último, quedando un campo abierto de investigación, ya que de acuerdo con las guías clínicas de inmunosupresión, se obtienen mejores resultados con el daclizumab, aunque los resultados no son consistentes en múltiples estudios.

## CONCLUSIONES

1. El presente estudio mostró que la terapia de inducción con basiliximab es clínicamente segura y eficaz, ya que las cifras de rechazo agudo son menores a las reportadas en la literatura.
2. En este estudio, se demostró la eficacia de la terapia de inducción, con cifras de rechazo inferiores en los enfermos con terapia de inducción que en los individuos con esquemas inmunosupresores sin inducción.
3. No hubo presencia de eventos adversos significativos atribuibles a la terapia de inducción con basiliximab.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno declarado.

## REFERENCIAS

1. McKeage K, McCormack PL. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *BioDrugs*. 2010; 24 (1): 55-76.
2. Tang IY, Meier-Kreische HU, Kaplan B. Immunosuppressive strategies to improve outcomes of kidney transplantation recipients. *Semin Nephrol*. 2007; 27 (4): 377-392.
3. Sterkers G, Baudouin V, Ansart-Pirenne H et al. Duration of action of chimeric interleukin-2 receptor monoclonal antibody, basiliximab, in pediatric kidney transplantation recipients. *Transplant Proc*. 2000; 32 (8): 2757-2759.
4. Lebranchu Y, Bridoux F, Büchler M et al. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal

- transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J Transplant.* 2002; 2 (1): 48-56.
5. Jorge S, Guerra J, Silva S et al. Induction immunospressive therapy in renal transplantation: does basiliximab make the difference? *Transplant Proc.* 2008; 40 (3): 693-696.
  6. Sheashaa HA, Bakr MA, Ismail AM et al. Long-term evaluation of basiliximab induction therapy in the live donor kidney transplantation: a five-year prospective randomized study. *Am J Nephrol.* 2005; 25 (3): 221-225.
  7. Keown P, Balshaw R, Khorasheh S et al. Meta-analysis of basiliximab for immunoprophylaxis in renal transplantation. *Bio-Drugs.* 2003; 17 (4): 271-279.
  8. Webster AC, Playford EG, Higgins G et al. Interleukin-2 receptor

antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation.* 2004; 77 (2): 166-176.

*Correspondencia:*

**Dr. Héctor F Noyola-Villalobos**

Jefatura del Área de Cirugía,  
Hospital Central Militar,  
Mesa de Entrada,  
Col. Lomas de Sotelo, 11649,  
México, D.F.  
Tel: +52 (55) 55573100, ext. 1498.  
E-mail: hfnoyola@prodigy.net.mx

www.medigraphic.org.mx