



## Artículo de revisión

## Terapia de inducción en trasplante renal

Sandro F Ávila-Pardo,\* Ernesto Soto-Miranda,† Luis F Budar-Fernández,†  
Marco T Méndez-López,† Enrique Hernández-Maldonado†

\* Departamento de Nefrología y Trasplantes, Hospital Regional de Alta Especialidad de Veracruz, Veracruz, México.

† Departamento de Nefrología, UMAE 189, Hospital de Especialidades 14 «Adolfo Ruiz Cortines», Veracruz, México.

## RESUMEN

La terapia de inducción en trasplante renal tiene como intención reducir el rechazo agudo. La terapia de inducción puede ser mediante un agente depletor de linfocitos o un antagonista de los receptores de interleucina-2 (IL2-RA) iniciando antes, al momento o justo inmediatamente después del trasplante. La evidencia muestra un beneficio en el uso de IL2-RA comparado contra placebo respecto al riesgo inmunológico variable y los diferentes regímenes de inmunosupresión. Existe evidencia de moderada calidad que el uso de un agente depletor de linfocitos comparado contra no utilizarlos o usar placebo reduce la aparición de rechazo agudo y falla de injerto en pacientes con alto riesgo inmunológico. También existe evidencia de que en pacientes con riesgo inmunológico variable el uso de agentes depletores de linfocitos comparado contra IL2-RA reduce la incidencia de rechazo agudo pero aumenta los riesgos de infecciones y malignidad. De esta evidencia se recomienda el uso de terapia de inducción con un agente biológico como parte del tratamiento inmunosupresor inicial en los pacientes receptores de trasplante renal y se recomienda que un agente IL2-RA sea la primera línea de terapia de inducción.

**Palabras clave:** Trasplante renal, inducción, agentes depletores de linfocitos, antagonistas de receptor de interleucina-2.

Excepto por el trasplante entre gemelos idénticos, virtualmente todos los receptores de un trasplante renal (RTR) necesitan de inmunosupresión para prevenir el rechazo. La terapia de inducción es el tratamiento con un agente biológico, el cual puede ser un agente depletor de linfocitos o un antagonista de los receptores de interleucina-2 (IL2-RA) iniciado preferentemente antes, al momento o justo inmediatamente después del trasplante. El objetivo de la terapia

## ABSTRACT

*Induction therapy in renal transplantation is intended to reduce acute rejection. Induction therapy is given with a anti-lymphocyte-depleting agent or receptor antagonist of interleukin-2 (IL2-RA) before starting, or just at the time immediately after transplantation. Evidence shows benefit in using IL2-RA against placebo in variable immunologic risk patients and different regimens of immunosuppression. There is moderate quality evidence that the use of a antilymphocyte-depleting agent against placebo reduces acute rejection and graft failure in patients with high immunological risk. There is also evidence that in patients with different immunological risk using lymphocyte-depleting agents compared with IL2-RA reduces the incidence of acute rejection but increases the risk of infection and malignancy. From this evidence the use of induction therapy is recommended with a biological agent as part of the initial immunosuppressive therapy in renal transplant recipients and it is recommended that IL2-RA agent is the first line induction therapy.*

**Key words:** Kidney transplantation, induction, lymphocyte-depleting agents, antagonists of interleukin-2 receptor.

de inducción es depletar o modular la respuesta de las células T al momento de la presentación del antígeno. La terapia de inducción tiene como intención mejorar la efectividad de la inmunosupresión por medio de la reducción del rechazo agudo, permitiendo una reducción de alguno de los componentes del régimen de inmunosupresión, sean los inhibidores de la calcineurina (ICN) o los esteroides. Los agentes depletores de linfocitos son la globulina antitímocito

(ATG), la globulina antilinfocito (ALG) y el monomurab CD-3. Los IL2-RA disponibles (basiliximab y daclizumab) se unen al antígeno CD-25 (receptor cadena  $\alpha$  de interleucina-2) en la superficie de los linfocitos T activados, inhibiendo competitivamente la activación de linfocitos mediada por interleucina-2.

Existe un gran número de ensayos clínicos aleatorios controlados (RCT) con resultados a largo plazo en adultos RTR, los cuales han demostrado de forma consistente que la terapia de inducción, sea con agentes depletores de linfocitos o IL2-RA, reduce el rechazo agudo en pacientes con doble terapia (ICN/esteroides) o terapia triple (ICN, agente antiproliferativo y esteroides). La eficacia y seguridad de los IL2-RA, comparado contra placebo o no inducción, fue confirmada por una revisión de la biblioteca Cochrane de 30 RCT y 4,670 pacientes con un seguimiento a tres años.<sup>1</sup> En esta revisión, publicada en 2004, los IL2-RA redujeron de forma consistente el riesgo de rechazo agudo (rechazo agudo comprobado por biopsia: 14 RCT, en 3,861 pacientes, y con riesgo relativo [RR] = 0.77; 0.64-0.92) y pérdida de injerto censurada para muerte (16 RCT, en 2,973 pacientes, RR = 0.74; 0.55-0.99). Los IL2-RA no afectaron las causas totales de mortalidad, malignidad o infección por citomegalovirus (CMV), aunque a un año de seguimiento todos los resultados fueron superiores con IL2-RA. El uso de IL2-RA fue también estimado como costo-efectivo mejor comparado contra placebo.<sup>2</sup>

La evidencia de eficacia y seguridad de los agentes depletores de linfocitos es más limitada que aquella que se obtiene de los IL2-RA. Un meta-análisis de siete RCT (794 pacientes) que comparó los agentes depletores de linfocitos T contra placebo o ningún tratamiento mostró una reducción en el riesgo de falla del injerto (RR = 0.66; 0.45-0.96).<sup>3</sup> Un análisis individual de este meta-análisis de cinco de estos mismos RCT evidenció que la reducción en la pérdida del injerto a dos años fue superior en pacientes con alto panel reactivo de anticuerpos (PRA) (RR = 0.12; 0.03-0.44) comparado con aquéllos con PRA bajo.<sup>4</sup>

Desde la publicación de este meta-análisis, se han realizado otros ensayos clínicos comparando agentes depletores de linfocitos contra placebo o ningún otro agente. Los pacientes inducidos con ATG tuvieron una reducción significativa en el rechazo agudo y un aumento en la supervivencia del injerto.<sup>5</sup> En el caso de RCT con tres esquemas diferentes de terapia de inmunosupresión triple, hubo un aumento significativo en la incidencia del rechazo agudo comprobado por biopsia

en los pacientes RTR de origen fallecidos con triple terapia sin inducción comparado con dos terapias triples diferentes con inducción con ATG.<sup>6</sup> No obstante, la infección por CMV ocurrió mayormente en los grupos con inducción ( $p = 0.012$ ) y hubo una incidencia mayor en la fiebre, la leucopenia y la trombocitopenia en los grupos con inducción.<sup>6</sup>

Existen pocos RCT que comparan IL2-RA contra agentes depletores de linfocitos. Muchos de éstos desafortunadamente son pequeños. Un meta-análisis de nueve RCT no encontró diferencia en el rechazo agudo clínico a los seis meses sin diferencia en la supervivencia del injerto y del paciente.<sup>1</sup> Posterior a la publicación de ese meta-análisis, un RCT comparó ATG contra daclizumab en RTR con donante fallecido en pacientes propensos al retraso en función del injerto (DGF) y rechazo agudo.<sup>7</sup> Los grupos con ATG tuvieron menor número de rechazos agudos tratados por biopsia; sin embargo, presentaron un mayor número de infecciones.<sup>7</sup>

Recientemente, la revisión bibliográfica de la biblioteca Cochrane ha sido actualizada.<sup>8</sup> En esta nueva revisión se incluyeron 71 estudios con 10,520 pacientes. La comparación de IL2-RA contra placebo (32 estudios, 5,854 pacientes) demostró que el uso de IL2-RA redujo la pérdida de injerto, incluyendo muerte con injerto funcional en un 25% a seis meses (16 estudios: RR = 0.75; 0.58-0.98) y a un año (24 estudios: RR = 0.75; 0.62-0.90). El uso de IL2-RA también redujo el rechazo agudo comprobado por biopsia en un 28% (14 estudios: RR = 0.72; 0.64-0.81) y una reducción en la enfermedad por MCV en un 19% (13 estudios: RR = 0.81; 0.68-0.97). El uso de IL2-RA también tuvo una reducción del 64% en el riesgo de malignidad dentro de los primeros seis meses (en ocho estudios: RR = 0.36; 0.15-0.86) comparado contra placebo y una creatinina sérica inferior.<sup>8</sup> Cuando la comparación se realizó contra ATG (18 estudios: 1,844 participantes), no hubo diferencia significativa en la pérdida de injerto, pero sí hubo un beneficio en la tasa de rechazo agudo comprobado por biopsia de ATG sobre IL2-RA (8 estudios: RR = 1.3; 1.01-1.67), pero con un incremento en la malignidad de 75% (7 estudios: RR = 0.25; 0.07-0.87) y un incremento en la enfermedad por CMV del 32% (13 estudios: RR = 0.68; 0.5-0.93). En el caso de la creatinina sérica, ésta fue menor en los pacientes tratados con IL2-RA a seis meses. Los pacientes tratados con ATG sufrieron más fiebre y otras reacciones adversas secundarias a la administración del medicamento, además de más leucopenia.<sup>8</sup>

De manera singular, hay muy pocos estudios comparando los diferentes agentes depletores de linfocitos, por lo cual no hay gran claridad con respecto a la superioridad de ATG contra ALG. Los meta-análisis no aparentan tener diferencias obvias en sus efectos.<sup>2,8</sup>

Existe actualmente un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52 que depleta los linfocitos (alemtuzumab, Campath 1H). Existen muy pocos RCT con el uso de alemtuzumab como agente de inducción en los RTR. La gran mayoría de ellos tiene poder estadístico para examinar los efectos de la supervivencia, tanto del injerto como del paciente y la presencia del rechazo agudo,<sup>9,10</sup> por lo que estos estudios no pueden demostrar claramente que los beneficios del uso del alemtuzumab como inducción en trasplante renal supere sus riesgos de uso.

Finalmente, el grupo Kidney Diseases Improving Global Outcome (KDIGO) publicó en 2009 unas guías de práctica clínica para el cuidado de los pacientes RTR.<sup>11</sup> Estas guías utilizan el siguiente razonamiento con respecto a la terapia de inducción en los RTR:

- A) Existe evidencia de alta calidad de que el beneficio de los IL2-RA contra no utilizarlos o placebo sobrepasa los riesgos en un grupo amplio de pacientes RTR con riesgo inmunológico variable y diferentes regímenes de inmunosupresión.
- B) Existe evidencia de moderada calidad de que el uso de un agente depletor de linfocitos contra no utilizarlos o placebo reduce la aparición de rechazo agudo y falla de injerto en pacientes con alto riesgo inmunológico.
- C) Existe evidencia de moderada calidad en diversos pacientes con riesgo inmunológico variable de que el uso de agentes depletores de linfocitos comparado contra IL2-RA reduce la incidencia de rechazo agudo, pero aumenta los riesgos de infecciones y de malignidad
- D) La terapia de inducción con un agente depletor de linfocitos reduce la incidencia de rechazo agudo, aunque tampoco se ha demostrado que prolongue la supervivencia del injerto.

De este razonamiento, este grupo desprende las siguientes recomendaciones:

- 1.1. Se recomienda iniciar la inmunosupresión antes o al momento del trasplante (nivel de evidencia 1A).
- 1.2. Se recomienda el uso de terapia de inducción con un agente biológico como parte del tratamiento

inmunosupresor inicial en los RTR (nivel de evidencia 1A).

1.2.1. Se recomienda que un agente IL2-RA sea la primera línea de terapia de inducción (nivel de evidencia 1B).

1.2.2. Se sugiere utilizar un agente depletor de linfocitos en lugar de un IL2-RA en pacientes RTR en casos de alto riesgo inmunológico (nivel de evidencia 2B). Entendiendo como riesgo inmunológico los siguientes pacientes RTR: Pacientes con panel reactivo de anticuerpos > 0%, anticuerpos donador específico, RTR con donadores de muerte cerebral con criterios extendidos, pacientes en ambos extremos de la vida, raza afroamericana, incompatibilidad de grupo Rh, número de discrepancias de sistema de histocompatibilidad HLA y tiempos de isquemia superior a 24 horas.

## REFERENCIAS

1. 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: 166-176.
2. Morton RL, Howard K, Webster AC et al. The cost-effectiveness of induction immunosuppression in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 2258-2269.
3. Szczech LA, Berlin JA, Aradhye S et al. Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: A meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8: 1771-1777.
4. Szczech LA, Berlin JA, Feldman HI. The effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograft survival. A meta-analysis of individual patient-level data. Anti-lymphocyte antibody induction therapy study group. *Ann Intern Med*. 1998; 128: 817-826.
5. Thibaudin D, Alamartine E, de Filippis JP et al. Advantage of antithymocyte globulin induction in sensitized kidney recipients: A randomized prospective study comparing induction with and without antithymocyte globulin. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13: 711-715.
6. Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F et al. A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine A in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003; 75: 844-851.
7. Brennan DC, Daller JA, Lake KD et al. Rabbit antithymocyte globulin *versus* basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1967-1977.
8. Webster AC, Ruster LP, McGee R et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 1: CD003897. Doi: 10.1002/14651858.CD003897.pub3.
9. Margreiter R, Klempnauer J, Neuhaus P et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and tacrolimus monotherapy after renal transplantation: Results of a prospective randomized trial. *Am J Transplant*. 2008; 8: 1480-1485.
10. Thomas PG, Woodside KJ, Lappin JA et al. Alemtuzumab (Campath 1H) induction with tacrolimus monotherapy is safe for

- high immunological risk renal transplantation. *Transplantation*. 2007; 83: 1509-1512.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 (Suppl 3): S1-155.

*Correspondencia:*

**Dr. Sandro F. Ávila-Pardo**

Corporativo San Gabriel, Alacio Pérez 928-314,  
Fraccionamiento Zaragoza Veracruz, Ver.  
Teléfono: (229) 202-1270. Fax: (229) 923-2990.  
E-mail: docsandro@hotmail.com

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)