

Daclizumab en combinación con micofenolato mofetil e introducción tardía de tacrolimus a dosis bajas, como opción terapéutica en la pareja donante-receptor aioso en trasplante renal

M. A. Gentil¹, A. Osuna², L. Capdevilla³, C. Cantarell³, P. Pereira¹, A. Mazuecos⁴ y M. González Molina⁵

Grupo de estudio español del trasplante renal de donante aioso. ¹Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. ²Hospital Virgen de las Nieves. Granada. ³Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona. ⁴Hospital Puerta del Mar. Cádiz. ⁵Hospital Carlos Haya. Málaga.

Nefrología 2008; 28 (3) 287-292

RESUMEN

Antecedentes: En la actualidad, es cada vez más común el uso de riñones procedentes de donantes aiosos en el trasplante renal. También se incrementa la edad de los pacientes incluidos en las listas de espera, debido al envejecimiento progresivo de los pacientes sometidos a diálisis, por lo que con una frecuencia creciente, donante y receptor son ambos de edad avanzada. Esta situación plantea problemas específicos tanto en el órgano como en el receptor. Presentamos los resultados de un estudio multicéntrico que evalúa una pauta de inmunosupresión específicamente diseñada para la pareja donante-receptor aioso.

Métodos: Pacientes con edad ≥ 50 años fueron trasplantados con injertos de donantes ≥ 55 años. El tratamiento inmunosupresor consistió en daclizumab (dos dosis de 1 mg/kg) en combinación con esteroides, Micofenolato Mofetil (2 g/día hasta el día 45, ajustándose después según la práctica de cada centro) y Tacrolimus. El Tacrolimus se introdujo entre el 5º y el 7º día posttrasplante, ajustado a niveles de predosis a 4-8 ng/mL. Se realizó un seguimiento de 12 meses.

Resultados: Se incluyeron 133 pacientes. La media de edad de los receptores fue de $61,3 \pm 6,2$ años y la de los donantes de $64,4 \pm 5,3$. El 42,9% de los pacientes requirieron diálisis en la primera semana con una mediana de duración de 4 días. Entre el primer mes y el primer año la creatinina mejoró desde $2,0 \pm 1,0$ mg/dl hasta $1,5 \pm 0,4$ mg/dl respectivamente. Los aclaramientos de creatinina calculados (Cockcroft-Gault) evolucionaron en paralelo. La supervivencia del paciente y el injerto a los 12 meses fue del 97,7% y 96,1% respectivamente. La tasa de rechazo agudo fue del 13,5%. El perfil de seguridad fue bueno y se ajustó al esperado.

Conclusiones: La pauta Daclizumab y Micofenolato Mofetil con introducción tardía de Tacrolimus a dosis bajas es una buena opción terapéutica para receptores aiosos de bajo riesgo inmunológico.

Palabras clave: Trasplante renal. Daclizumab. Tacrolimus. Micofenolato Mofetil. Donante aioso. Receptor aioso.

Correspondencia: Miguel Á. Gentil Govantes
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Avda. Manuel Siurot, s/n
41013 Sevilla. España
mgentil@cica.es

SUMMARY

Background: Nowadays, it is more frequent the use of kidneys from older donors in the renal transplantation. Moreover, it is also increasing the age of the recipients due to the ageing of the population treated with hemodialysis. This makes that recipients become older more commonly. This situation raises specific problems in the renal graft and in the recipient as well. In this manuscript we present the results of a multicenter study that analyzed an immunosuppressive strategy specifically designed to elderly renal transplant donor-recipients.

Methods: Patients ≥ 50 years were transplanted from donors ≥ 55 years. Immunosuppressive strategy consisted of daclizumab (2 doses of 1 mg/kg) in combination with steroids, mycophenolate mofetil (2 g/daily during the first 45 days and then adjusted according to local practice) and Tacrolimus. Tacrolimus was introduced between 5 and 7 day post-transplantation, adjusting the predose levels between 4-8 ng/mL. Mean follow-up was 12 months.

Results: A total of 133 patients were included in the study. Mean age of recipients and donors was 61.3 ± 6.2 years and 64.4 ± 5.3 , respectively. 42.9% of patients needed dialysis during the first week (median 4 days). Between first month and first year, serum creatinine improved from 2.0 ± 1.0 mg/dl to 1.5 ± 0.4 mg/dl. Similar improvements were observed when creatinine clearance (Cockcroft-Gault) was calculated. The survival of patient and renal graft at 12 months was 97.7% and 96.1%, respectively. The acute rejection rate was 13.5%. Security profile was good, as expected.

Conclusions: The Daclizumab and mycophenolate mofetil regimen with a late introduction of Tacrolimus at low doses is a good alternative in the elderly renal transplant recipients with a low immunologic risk.

Key words: Renal transplantation. Daclizumab. Tacrolimus. Mycophenolate mofetil. Older donor. Older recipient.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal (TR) es el tratamiento de elección en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, al proporcionar una mejoría en la supervivencia y la calidad de vida, tanto en los pacientes jóvenes como en los de mayor edad^{1,2}.

La proporci3n de pacientes > 50 ańos en las listas de espera para trasplante renal ha ido aumentando debido tanto al envejecimiento de la poblaci3n en diálisis como a los resultados obtenidos en el trasplante de receptores ańosos, con una supervivencia del paciente al primer y quinto ańo del 80-90% y 70% respectivamente, y para el 3rgano del 80% y 55-60%³. El incremento de la demanda de 3rganos frente a la situaci3n de estacionamiento del n3mero de donantes y el aumento de la media de edad de los donantes ha motivado la aceptaci3n creciente de 3rganos de donantes ańosos⁴.

Las reticencias a usar riñones de donantes ańosos estaban basadas en los cambios estructurales y funcionales asociados a la edad, haciéndoles m3s susceptibles al dańo isquemia-reperfusi3n, lo que conduce a una mayor predisposici3n al retraso de la funci3n del injerto y al rechazo intersticial agudo³. Adem3s, una vez ocurrido el episodio de rechazo agudo, la capacidad de desarrollar una respuesta reparadora ante las lesiones resulta disminuida.

Por otra parte, la menor demanda metab3lica que caracteriza al receptor de edad avanzada hace que la masa disminuida del riñ3n del donante ańoso sea suficiente para responder a sus necesidades, mientras que su respuesta inmunol3gica disminuida determina que el riesgo de padecer rechazo agudo sea inferior^{5,6}. Esto justifica que los riñones de donante ańoso tiendan a emplearse en receptores de edad avanzada. Adem3s, se ha atribuido una mejor supervivencia a los riñones ańosos cuando se colocan a receptores mayores, aunque este hallazgo no ha sido confirmado⁷.

Los inhibidores de la calcineurina (ICN) que se utilizan en la actualidad como base del mantenimiento inmunosupresor a dosis plenas y desde el inicio del tratamiento pueden empeorar la incidencia y duraci3n del retraso de la funci3n renal y aumentar el riesgo de nefrotoxicidad aguda⁸. De ah3 que pautas con bajas dosis o incluso libres de estos f3rmacos est3n en constante investigaci3n⁹⁻¹¹ mostrando tasas aceptables de rechazo agudo y una buena preservaci3n de la funci3n renal. Tales pautas libres o con dosis de ICN reducidas se apoyan principalmente en el uso de inducci3n con anticuerpos^{12,13} y/o el uso de dosis plenas de MMF¹⁴ y/o Sirolimus¹⁵.

Aunque tiene gran inter3s establecer cu3l es la inmunosupresi3n m3s adecuada en los TR de donante y receptor ańosos, la informaci3n actualmente existente es escasa. En el presente trabajo, que recoge los resultados finales de un estudio prospectivo multic3ntrico, abierto y no controlado realizado en 13 centros espańoles, se plante3 si el uso de anticuerpos anti-IL-2R combinados con MMF podr3a ofrecer la suficiente protecci3n para retrasar la introducci3n y reducir los niveles de ICN, como pauta de inmunosupresi3n espec3ficamente planteada para la pareja donante-receptor ańoso. El presente trabajo viene a confirmar los an3lisis preliminares publicados previamente^{16,17}.

MATERIAL Y M3TODOS

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia del tratamiento inmunosupresor, tanto en t3rminos de funci3n renal, como de tasa de rechazo agudo. Tambi3n se evalu3 el perfil de seguridad del tratamiento.

Los pacientes incluidos deb3an tener una edad ≥ 50 ańos y ser receptores de un 3nico 3rgano (riñ3n), procedente de un

donante con edad ≥ 55 ańos. Se excluyeron los receptores de donante vivo, de 3rganos con un tiempo de isquemia fr3a > 30 horas, y los pacientes con un PRA > 25% en los 6 meses anteriores a la inclusi3n. Tambi3n se excluyeron los pacientes con un recuento leucocitario < 2,5 x 10⁹/L, plaquetas < 100 x 10⁹/L o hemoglobina < 6 g/dL. La inclusi3n definitiva se llev3 a cabo en pacientes que superaron los primeros d3as del postoperatorio inmediato. Se realizaron 9 visitas programadas en un periodo de seguimiento de 12 meses.

La evaluaci3n pretrasplante incluy3 datos demogr3ficos de donante y receptor, antecedentes cl3nicos del paciente, histocompatibilidad, isquemia fr3a, anal3tica completa y constantes vitales. Se llevaron a cabo nueve visitas post-trasplante con los mismos controles cl3nicos y anal3ticos, as3 como registro de efectos adversos, inmunosupresi3n y dosis empleada, niveles valle de Tacrolimus, y niveles de MPA en el caso de que su determinaci3n formara parte de la pr3ctica habitual del centro. La funci3n renal se estim3 por la creatinina s3rica y el aclaramiento de creatinina (Cockcroft-Gault). En ausencia de contraindicaciones m3dicas, todos los episodios de rechazo agudo deb3an confirmarse mediante biopsia, efectu3ndose el tratamiento seg3n la pr3ctica de cada centro.

Se defini3 como funci3n renal retrasada la necesidad de diálisis en la primera semana post-trasplante.

Como tratamiento inmunosupresor del estudio se administr3 Daclizumab en combinaci3n con MMF, tacrolimus y esteroides. Los pacientes recibieron dos dosis de Daclizumab de 1,0 mg/kg (m3ximo 100 mg). La primera dosis en el plazo de 6 horas antes de iniciar la cirug3a del trasplante (d3a 0 del estudio) y la segunda dosis el d3a 14^o. La dosis de MMF fue de 2 g diarios por v3a oral (1 g cada 12 horas) hasta el d3a 45 del estudio, ajust3ndose luego al criterio cl3nico de cada centro. Respecto a Tacrolimus, la dosis inicial fue de 0,1 mg/kg/d3a y se administr3 entre el 5^o y el 7^o d3a despu3s del trasplante, en el caso de estabilizaci3n de la funci3n renal (creatinina menor a 3,0 mg/dl o aclaramiento de creatinina > 30 ml/min) y nunca despu3s de los 7 d3as posttrasplante. La dosis se ajust3 para alcanzar unos niveles valle objetivo entre ≥ 4 y ≤ 8 ng/ml. Por lo que respecta a los esteroides, se administr3 metil-prednisolona 250-500 mg en el momento de la cirug3a, reduci3ndose la dosis de la siguiente manera: d3a 1: 125 mg iv/24 horas; d3as 2 a 14: 20 mg/24 horas; d3as 15 a 30 15 mg/24 horas; d3as 31 a 90: 5 a 10 mg; y d3as 91 a 360: seg3n la pr3ctica de cada centro. Se recomend3 tratamiento profil3ctico de citomegalovirus y pneumocistis carini de acuerdo con la pauta protocolizada de cada centro.

Estadística

Para los an3lisis descriptivos e inferenciales de los datos se utiliz3 el programa SPSS Versi3n 11.0. El an3lisis se realiz3 por intenci3n a tratar.

El an3lisis de la variable principal (tasa de episodios de rechazo agudo) se realiz3 a trav3s de la frecuencia absoluta y relativa. Se calcul3 el tiempo libre de rechazo mediante el modelo de Kaplan Meier. El resto de las variables se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas en el caso de par3metros cualitativos y de media, desviaci3n est3ndar, mediana y rango intercuart3lico para los cuantitativos.

En los casos en que presentamos contrastes estadísticos entre distintas variables estudiadas en dos momentos diferentes (basal y al año post-trasplante), se utilizó la prueba bilateral estadística t-test para muestras relacionadas. Se consideró como estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 133 pacientes. El 64% de los donantes y el 60% de los receptores eran varones. La edad media de los receptores y de los donantes fue $61,3 \pm 6,2$ años y $64,4 \pm 5,3$, respectivamente. En el 88% de los casos la causa de muerte del donante fue vascular. El 35,3% de los donantes y el 61,7% de los receptores presentaban hipertensión arterial (HTA), y el 11,3% y 6,1% diabetes, respectivamente.

La creatinina media previa a la muerte del donante fue de $1,1 \pm 0,5$ mg/dl. El tiempo medio de isquemia fría fue de $18,2 \pm 5,7$ horas. En los receptores hubo 12 casos de enfermedad isquémica cardíaca o periférica o procedimientos de revascularización y 22 casos de otras cardiopatías con expresión clínica. 8 casos tenían antecedentes de cáncer.

Ningún donante fue positivo para el virus hepatitis B y C. Sólo hubo un receptor positivo para el virus hepatitis B (0,8%) y 9 receptores positivos para el C (6,7%). El 91% de los receptores tenían una serología positiva para citomegalovirus, y hubo un 9% de injertos de donante con serología positiva a receptores citomegalovirus negativos.

De los 133 pacientes incluidos, 123 completaron el año de seguimiento programado en el estudio, registrándose 4 muertes (1 por pielonefritis, 2 por muerte súbita y 1 de causa desconocida), 2 pérdidas del injerto (1 por fallo renal primario y 1 por rechazo agudo) y 4 abandonos por otros motivos.

La supervivencia a los 12 meses fue 97,7% para el paciente y el 96,1% para en injerto, siendo del 98,5% en el caso de la supervivencia del injerto censurada para muerte.

El grado de seguimiento del protocolo de inmunosupresión fue muy alto en el caso de Daclizumab. Los pacientes recibieron dos administraciones, con un tiempo medio entre ellas de $14,0 \pm 0,9$ días. Tanto la dosis pretrasplante como la segunda dosis fue de $1,0 \pm 0,1$ mg/kg.

En el caso de MMF la dosis media el día 7 era prácticamente de 2 g/día ($1,96 \pm 0,18$ g/día), aunque se produjo una reducción de dosis en muchos casos de forma que al final del primer mes del estudio solo 53 pacientes (de los 130 pacientes que continuaban en el estudio en ese momento) continuaban con 2 g diarios

de MMF, siendo la dosis media de la población global de 1,5 g/día. Durante el resto del año continuó la disminución de dosis, de manera que a los doce meses postrasplante ningún paciente tomaba 2 g/día, 14 recibían una dosis superior a 1 g/día, 65 tomaban 1 g/día y el resto dosis inferiores. Se dispuso de los niveles de MPA en 71 pacientes: Los niveles medios fueron de $4,3 \pm 2,9$ µg/ml el día 7 postrasplante, $3,6 \pm 2,0$ el primer mes, y el resto del año los valores medios se mantuvieron entre $2,87 \pm 1,6$ (2º mes) y $2,63 \pm 1,7$ (12º mes).

En el caso del manejo de Tacrolimus, hubo un buen cumplimiento respecto al momento de la introducción, con un tiempo hasta la administración de la primera dosis de $5,5 \pm 1,4$ días, a una dosis inicial de $6,3 \pm 2,4$ mg. En el momento de la introducción del fármaco los valores medios de creatinina sérica eran de $5,3 \pm 2,9$ mg/dl y el aclaramiento de creatinina de $19,9 \pm 13,3$ ml/min. En lo que se refiere al mantenimiento de los niveles objetivo durante el estudio, el cumplimiento fue peor: Se tendió durante todo el estudio a superar el rango de niveles valle establecido, aunque con tendencia a ajustarlo hacia el final del año (fig. 1). En el primer mes postrasplante 56 pacientes (44%) mantenían unos rangos dentro de los objetivos del estudio, pero este número fue en aumento hasta llegar a 78 pacientes dentro del rango establecido a los 12 meses (66%). No se suspendió el Tacrolimus en ningún caso.

Al final del primer año el 93,9% de los pacientes tomaba esteroides, a una dosis media de $5,1 \pm 1,2$ mg/día.

57 pacientes precisaron diálisis durante la primera semana (42,86%). La mediana de duración del retraso funcional fue de 4 días y sólo 7 casos requirieron hemodiálisis durante más de dos semanas (fig. 2).

La creatinina mejoró hasta $2,0 \pm 1,0$ mg/dl al 1º mes y $1,7 \pm 0,6$ mg/dl al 2º mes. A lo largo del primer año, no se observó empeoramiento funcional, e incluso hubo una discreta mejoría hasta $1,57 \pm 0,4$ mg/dl al final del 1º año (fig. 3). Los aclaramientos de creatinina calculados por la fórmula de Cockcroft-Gault evolucionaron en paralelo: $42,8 \pm 15,0$ y $46,5 \pm 14,5$ ml/min el primer y segundo mes, aumentando hasta $52,6 \pm 16,4$ ml/min al final del año.

Se registraron 19 episodios de rechazo agudo en 18 pacientes (13,5%), de los cuales 14, se confirmaron mediante biopsia (9,8% del total de pacientes). Según la clasificación de Banff-

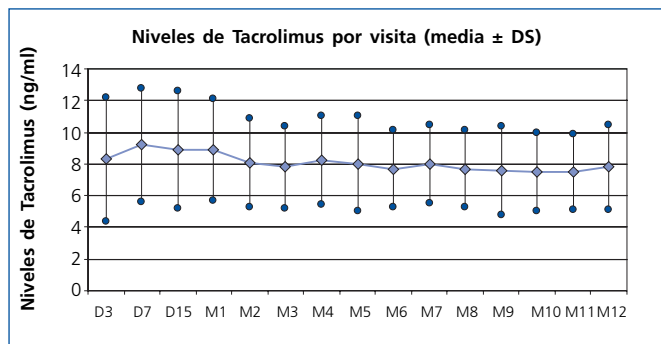


Figura 1. Gráfico de los niveles de Tacrolimus por visita.

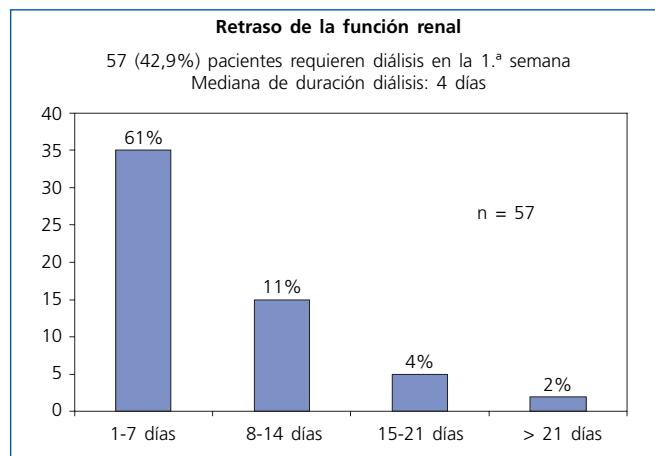


Figura 2. Retraso de la función renal.

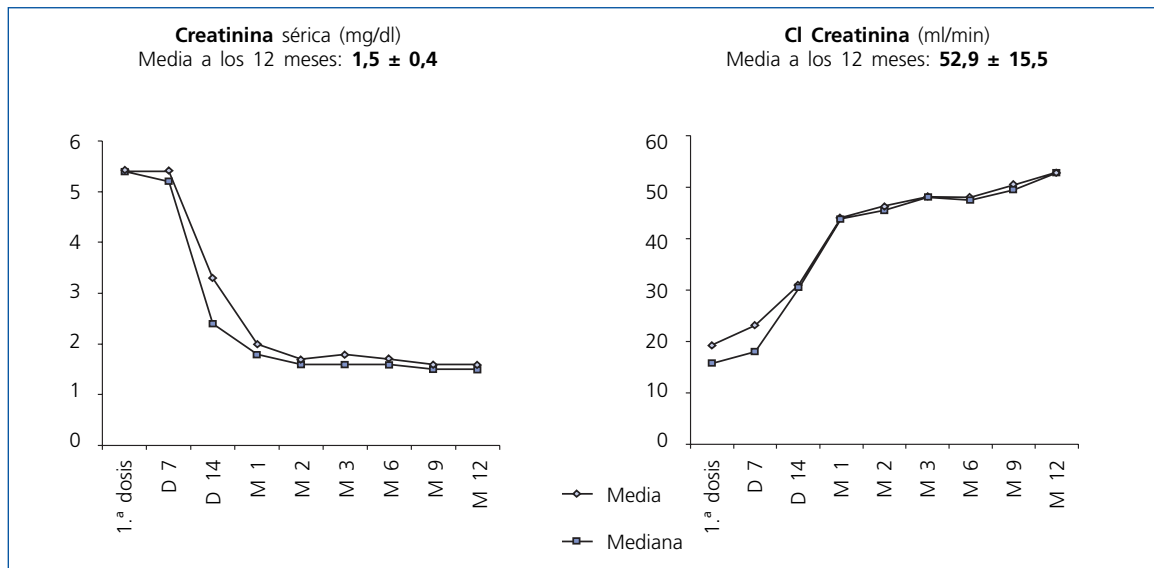


Figura 3. Función renal en el tiempo.

97, la severidad de los rechazos fue: 1 borderline; 5, grado 1A; 5 grado 1B y 3 rechazos grado 2A. De los 5 casos diagnosticados clínicamente (no biopsiados por problemas técnicos), 3 mostraron respuesta completa al tratamiento y 2, parcial. Sólo se emplearon anticuerpos (timoglobulina) en un paciente. La curva de supervivencia libre de rechazo confirmado por biopsia fue del 90% a los 12 meses.

No hubo cambios significativos en las cifras de glucosa durante el año del estudio. En el momento basal la media era de $111,6 \pm 56,2$ mg/dl y tras el año de seguimiento $106,1 \pm 40,6$ mg/dl. Las variables relacionadas con el perfil lipídico mostraron un ligero empeoramiento de las cifras de colesterol total entre el momento basal y al año de tratamiento ($182,9 \pm 55,6$ vs $199,9 \pm 41,3$ mg/dl, $p < 0,01$). También aumentaron las cifras de LDL colesterol ($109,3 \pm 44,0$ vs $120,1 \pm 37,9$ mg/dl, $p = \text{NS}$) y el HDL colesterol ($47,0 \pm 16,3$ mg/dl vs $57,7 \pm 17,7$, $p < 0,001$). Hubo una reducción no significativa de los triglicéridos ($145,7 \pm 81,6$ vs $132,0 \pm 62,4$ mg/dl). También se objetivó un aumento en las cifras de hemoglobina entre la situación basal y el año postrasplante ($12,5 \pm 2,4$ vs $13,7 \pm 2,9$ mg/dl, $p < 0,05$). Asimismo, hubo un incremento en las cifras de leucocitos ($7,1 \pm 1,9$ - $7,7 \pm 2,6 \times 10^3/\text{mm}^3$; $p < 0,05$).

Los acontecimientos adversos con incidencia $> 5\%$ fueron diarrea (7,1%), anemia (6,5%), edema (4,8%) y leucopenia (4,5%). En el 54% de los casos la intensidad de los eventos fue leve, en el 35,5% moderada, en el 8,1% grave y en el 1,7% supuso una amenaza para la vida del paciente. No se dispone de datos de intensidad en el 0,7% de los casos.

Por lo que respecta a las infecciones, el 79,7% de los pacientes presentaron alguna infección, con una media de $3 \pm 2,3$ infecciones por paciente (siendo las más frecuentes, 49,2% de las vías urinarias y el 17,1% de las vías respiratorias). El 58,6% de las infecciones fueron bacterianas, el 14% víricas (de las cuales aproximadamente la mitad fueron por citomegalovirus) y el 3,1% fúngicas. No se obtuvo informa-

ción sobre la filiación en el 24% de las infecciones. 14 pacientes sufrieron un total de 23 infecciones graves.

No se comunicó ningún caso de cáncer. 15 pacientes (12%), desarrollaron diabetes de novo post-trasplante, y otros 8 (7,2%) presentaron en algún momento cifras de glucosa alterada.

DISCUSIÓN

El incremento de la media de edad tanto de los donantes como de los receptores de trasplantes renales ha hecho necesario el desarrollo de enfoques específicos¹⁸. En este sentido se ha trabajado en la búsqueda de nuevas estrategias en el tratamiento inmunosupresor que aúnen una intensidad suficiente para evitar los episodios de rechazo agudo asociado al retraso de la función renal (característicos del riñón añoso), pero que eviten el riesgo de sobreinmunosupresión y nefrotoxicidad, incrementado en estos sujetos.

El programa Eurotransplant Senior Programme desarrolló un esquema para adjudicar órganos de donante > 65 años a receptores > 65 años. Los resultados 5 años después de su inicio avalan su éxito^{19,20}, mostrando un incremento en la disponibilidad de donantes añosos del 43%, así como la reducción de los tiempos de espera de los receptores añosos, con tasas de supervivencia del injerto a los tres años del trasplante tan buenas como la de los trasplantes emparejados en función del HLA (64% vs 67%).

Pero en el éxito del trasplante de injertos añosos en receptores añosos el tipo de inmunosupresión juega un papel fundamental. El uso de anti-CD25 se ha mostrado altamente eficaz en la reducción del rechazo agudo, mejorando la supervivencia del injerto sin empeorar el perfil de seguridad¹³. En particular Daclizumab ha mostrado su capacidad para permitir regímenes con pautas reducidas de ICN o corticosteroides²¹, tras el intento inicial de Vincenti y cols. de utilizarlo para permitir el uso de una pauta libre de ICN²². En nuestro estudio se utilizó una pauta de dos dosis, debido a la larga

vida media del fármaco (aproximadamente 20 días). Vincenti y cols.²³ establecieron que dos dosis de Daclizumab mantenían niveles de Daclizumab por encima de 1 µg/ml hasta el día 59 tras el trasplante. En un estudio en trasplante de páncreas-riñón se observó que el uso de dos dosis de Daclizumab estaba asociado con las tasas más bajas de rechazo agudo, la mayor tasa de supervivencia libre de rechazo y la menor pérdida del injerto²⁴.

En lo referente a la combinación de Daclizumab con dosis bajas de Tacrolimus, Kuypers y cols.²⁵, con una pauta muy parecida a la utilizada en nuestro estudio, encontraron resultados similares en términos de rechazo agudo, función renal y supervivencia del paciente y el injerto, si bien, al no establecerse ningún tipo de restricciones respecto a la edad avanzada de donantes y/o receptores del trasplante, ha hecho que hubiesen diferencias en la frecuencia de pacientes con retraso en la función renal con respecto a nuestros datos. En cambio, en términos de retraso en la función renal, nuestros resultados se ajustan mucho más a los obtenidos por Pallet y cols.²⁶, en un estudio retrospectivo realizado en pacientes receptores de riñones con criterios de donación ampliados²⁷, tratados con una inmunosupresión basada en el uso de anticuerpos (ATG o Basiliximab), dosis elevadas de MMF (3 g/día), Csa y esteroides.

Como es conocido, la reducción de dosis de los ICN constituye un objetivo en la población general de pacientes trasplantados y en particular, en los pacientes añosos, en los que, tal como establecen Land y cols.²⁸, el uso de ICN, al ser fármacos que inducen estrés oxidativo, debe evitarse, mientras que el uso de inhibidores de la inosin monofosfato deshidrogenada, como el MMF, que reducen el estrés oxidativo, debe promoverse. Además, el uso prolongado de ICN empeoran algunos factores de riesgo cardiovascular como la HTA, la diabetes o la hiperlipidemia, y aumentan el riesgo de desarrollar tumores (especialmente de linfoma y cáncer de piel)^{29,30}.

En la población general, los primeros estudios randomizados focalizados en la reducción y/o retirada de ICN, apoyándose en el uso de MMF, objetivaron el beneficio de la reducción/retirada de Csa en la función renal de los pacientes^{31,32}. Los resultados tras 5 años del estudio en el que se proponía la retirada de Csa a pacientes en triple terapia Csa + MMF + esteroides³³ mostraron cómo una retirada definitiva del ICN se asociaba a mayores tasas de rechazo agudo y unas cifras ligeramente inferiores de supervivencia si bien la función renal fue mejor en el grupo libre de ICN.

Arbogast y cols. presentaron recientemente los resultados de un estudio en 89 receptores añosos de riñones procedentes de donantes mayores, en los que se utilizó un régimen libre de ICN³⁴. Los resultados mostraron una tasa de rechazo superior a la de nuestro estudio, pero con muy buenos resultados tanto en lo que respecta a la función renal como a la supervivencia del paciente y del injerto. Parece evidente que los beneficios del uso de dosis reducidas de ICN apoyadas en el uso de anticuerpos y MMF son superiores a la retirada total de estos fármacos, por lo que las nuevas pautas se basan en la cuádruple terapia, con dosis reducidas de ICN: Anticuerpos + MMF + dosis bajas de ICN + esteroides, o en la incorporación de Sirolimus, como un nuevo agente inmunosupresor potencialmente no nefrotóxico.

Respecto a la incorporación de Sirolimus en la búsqueda de regímenes con una nefrotoxicidad reducida, son cada vez más numerosos los estudios publicados, y en todos los casos Sirolimus se utiliza combinado con MMF y esteroides^{35,36}. En lo referente al uso de sirolimus en pacientes receptores de órganos de donantes marginales, se han presentado datos de dos pequeños estudios^{37,38}. El hecho de que Sirolimus se haya explorado poco en pacientes añosos podría estar ligado al temor sobre su impacto en la recuperación del daño isquemia-reperusión, establecido en modelos animales y confirmado en pequeños estudios clínicos³⁹. Las conclusiones en la práctica totalidad de los estudios que utilizan Sirolimus y MMF es que se obtienen mejores resultados en términos de función renal, con cifras aceptables de rechazo agudo y similar o mejor perfil de seguridad, si bien la reciente comunicación de los datos del estudio Symphony⁴⁰, han mostrado unos resultados que matizan significativamente las conclusiones de anteriores estudios.

A la vista de los datos expuestos y los resultados de nuestro estudio, parece que la pauta inmunosupresora que seleccionamos: 2 dosis de 1 mg/kg de Daclizumab, en combinación con 2 g/día de MMF y esteroides, introducción tardía de Tacrolimus (día 5-7), y mantenimiento de niveles bajos durante el seguimiento (niveles valle de 4-8 ng/ml), se consolida como una buena opción de inmunosupresión en la pareja donante-receptor añoso, a pesar de la dificultad en mantener las dosis plenas de MMF (2 g/día) y los niveles bajos de Tacrolimus (existiendo la tendencia a bajar la dosis de MMF y subir los niveles del ICN, posiblemente por conservadurismo de las ideas preestablecidas). Este éxito parcial en el cumplimiento del protocolo —el objetivo de niveles bajos de Tacrolimus solo se mantuvo en una fracción del grupo a lo largo del tiempo— es una limitación que comparte con otros estudios de minimización como el Symphony. Por otro lado, hay que convenir que nuestro estudio presenta claras limitaciones metodológicas, especialmente su carácter abierto no controlado que impide una valoración comparativa adecuada con la introducción inmediata de la anticalcineurina; también es cierto que la forma de reclutamiento ha podido excluir casos de trombosis intraoperatoria, no excepcionales en este tipo de parejas donante-receptor. Pero aún con estas limitaciones, en nuestro estudio se consiguen buenos resultados en supervivencia y función renal media, teniendo en cuenta las características del donante (edad media elevada, con una causa de muerte predominante cardiovascular y con una frecuencia alta de HTA y de diabetes) y del receptor (también individuos añosos que representaban a una población de mayor riesgo que la población general de trasplantados), aunque hay que tener en cuenta que las frecuencias relativamente bajas de diabetes y nefropatía vascular podrían indicar la existencia de una selección positiva de entre los pacientes de diálisis de este grupo de edad. Por lo que respecta al retraso en la función del injerto, a pesar de su elevada incidencia cabe destacar que la duración del retraso tendió a ser corta, con una mediana de duración del retraso de 4 días, por lo que se minimizó la repercusión negativa del retraso sobre el manejo de los pacientes. Finalmente, los datos de seguridad encajan con los esperados, destacando una baja incidencia de los efectos adversos tradicionalmente relacionados con la combinación Tacrolimus + MMF: incidencia de diabetes de novo

post-trasplante del 12%, de diarrea del 7,1%, anemia 6,5% e incidencia de infecci3n por CMV del 7,5%.

Abreviaturas

Csa. *Ciclosporina*. HTA. *Hipertensi3n arterial*. ICN. *Inhibidores de la calcineurina*. MMF. *Micofenolato Mofetil*PRA. *Panel de anticuerpos reactivos*. TR. *Trasplante renal*.

Bibliografía

- Morrissey PE, Yango AF. Renal transplantation: older recipients and donors. *Clin Geriatr Med* 2006; 22 (3): 687-707.
- Danovitch G, Savransky E. Challenges in the counseling and management of older kidney transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (4 Supl. 2): S86-97.
- Fijter JW. The impact of Age on rejection in kidney transplantation. Review article. *Drugs aging* 2005; 22 (5): 433-49.
- Faenza A, Sestigliani E, Zambianchi L, Ridolfi I. Utilization of suboptimal kidney donors. *Transplantation proceedings* 2004; 36 (3): 485-487.
- Selke-AR, Filatekov A, Jurisch A, Denecke C, Martins PNA, Pascher A. Grafts from elderly donors elicit a stronger Immune Response in the early period post transplantation: a study in a rat model. *Transplantation proceedings* 2005; 37 (1): 382-83.
- Bradley BA. Rejection and recipient age. *Transpl Immunol* 2002; 10 (2-3): 125-32.
- Registre de malalts renals de Catalunya. Informe estadístic 2004. Servei Català de la Salut. ISBN 84-393-7171-3, 2006.
- Olyaei AJ, De Mattos AM, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7 (6): 384-89.
- Grinyo JM, Cruzado JM. Steroid or calcineurin inhibitor-sparing immunosuppressive protocols. *Contrib Nephrol* 2006; 146: 30-42.
- Lo A. Strategies to prevent chronic allograft nephropathy in kidney transplantation: focus on calcineurin inhibitors. *Prog Transplant* 2004; 14 (2): 157-64.
- Fischereder M, Kretzler M. New immunosuppressive strategies in renal transplant recipients. *J Nephrol* 2004; 17 (1): 9-18.
- Carswell CI, Plosker GL, Wagstaff AJ. Daclizumab: a review of its use in the management of organ transplantation. *BioDrugs* 2001; 15 (11): 745-73.
- Nashan B. Antibody induction therapy in renal transplant patients receiving calcineurin-inhibitor immunosuppressive regimens: a comparative review. *BioDrugs* 2005; 19 (1): 39-46.
- Titte R Srinivas, Jesse D Schold and Herwig- Ulf Meier- Kriesche. Mycophenolate mofetil: long-term outcomes in solid organ transplantation. *Expert Rev Clin Immunol* 2006; 2 (4): 495-518.
- Kuypers DR. Benefit-risk assessment of sirolimus in renal transplantation. *Drug Saf* 2005; 28 (2): 153-81.
- Osuna A, Gentil MA, Capdevila L, Cantarell C, Mazuecos A, Pereira P y cols. Two doses of daclizumab with delayed introduction of low-dose tacrolimus in elderly recipients of cadaveric renal transplants from donors > 55 years of age. *Transplant Proc* 2005; 37 (3): 1438-40.
- Gentil MA, Osuna A, Capdevila L, Rodríguez-Algarra G, Cantarell C, Pereira P y cols. Safety and efficacy of delayed introduction of low-dose tacrolimus in elderly recipients of cadaveric renal transplants from donors over 55 years of age. *Transplant Proc* 2003; 35 (5): 1706-08.
- Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Immunosuppression in elderly renal transplant recipients: are current regimens too aggressive? *Drugs Aging* 2001; 18 (10): 751-59.
- Smits JM, Persijn GG, Van Houwelingen HC, Claas FH, Frei U. Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. *Am J Transplant* 2002; 2 (7): 664-70.
- Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients- A 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Transplantation* 2006; 15; 82 (1 Supl. 2): 141.
- Carswell CI, Plosker GL, Wagstaff AJ. Daclizumab: a review of its use in the management of organ transplantation. *BioDrugs* 2001; 15 (11): 745-73.
- Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C, Cho S, Ekberg H, Grinyo J y cols. Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation* 2001; 71 (9): 1282-87.
- 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): 50-52.
- Stratta RJ, Alloway RR, Hodge E, Lo A. A multicenter, open-label, comparative trial of two daclizumab dosing strategies vs no antibody induction in combination with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroids for the prevention of acute rejection in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients: interim analysis. *Clin Transplant* 2002; 16 (1): 60-68.
- Kuypers DRJ, Evenepoel P, Maes B, Coosemans W, Pirenne J, Vanrenterghem Y. The use of an anti-CD25 monoclonal antibody and mycophenolate mofetil enables the use of a low dose tacrolimus and early withdrawal of steroid in renal transplant patients. *Clin transplant* 2003; 17 (3): 234-41.
- Pallet N, Anglicheau D, Martínez F, Mamer MF, Legendre C, Therivet E. Comparison of sequential protocol using basiliximab versus antithymocyte globulin with High dose Mycophenolate Mofetil in recipients of a kidney graft from an expanded criteria donor. *Transplantation* 2006; 81 (6): 949-52.
- Ojo AO, Heinrichs D, Emond JC, McGowan JJ, Guidinger MK, Delmonico FL, y cols. Organ donation and utilization in the USA. *Am J Transplant* 2004; 4 Supl. 9: 27-37.
- Land WG. Ageing and immunosuppression in kidney transplantation. *Exp Clin Transplant* 2004; 2 (2): 229-37.
- Flechner SM. Minimizing Calcineurin Inhibitor Drugs in Renal Transplantation. *Transplantation proceedings* 2003; 35 (Supl. 3A): S118-S21.
- Herwig-Ulf-Meier-Krische. Mycophenolate mofetil- based immunosuppressive minimization and withdrawal strategies in renal transplantation: possible risks and benefits. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15 (Clinical Updates): S1-S5.
- Abramowicz D, Manas D, Lao M, Vanderenterghem Y, Del Castillo D, Wijngaard P y cols. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: a randomized controlled study. *Transplantation* 2002; 74 (12): 1725-34.
- Dudley C, Pohanka E, RIAD H, Dedochova J, Wijngaard P, Sutter C y cols. Mycophenolate Mofetil Creeping creatinine Study group. *Transplantation* 2005; 79 (4): 466-75.
- Abramowicz D, Del Carmen Rial M, Vitro S, Del Castillo D, Manas D, Lao M y cols. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil containing immunosuppressive regimen. Results of a prospective randomized study. *Transplantation* 2003; 75 (12): 2159.
- Arbogast H, Huckelheim H, Schneeberger H, Illner WD, Tarabichi A, Fertmann J y cols. A calcineurin antagonist-free induction/maintenance strategy for immunosuppression in elderly recipients of renal allografts from elderly cadaver donors: long-term results from a prospective single centre trial. *Clin Transplant* 2005; 19 (3): 309-15.
- Flechner SM, Kurian SM, Solez K, Cook DJ, Burke JT, Rollin H y cols. De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am J Transplant* 2004; 4 (11): 1776-85.
- Lo A, Egidí MF, Gaber LW, Amiri HS, Vera S, Nezakatgoo N y cols. Comparison of sirolimus-based calcineurin inhibitor-sparing and calcineurin inhibitor-free regimens in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 2004; 77 (8): 1228-35.
- Pisani F, Buonomo O, Iaria G, Iorio B, Rizzello A, Pollicita S y cols. Sirolimus in kidney transplantation from marginal donors. *Transplant Proc* 2004; 36 (3): 495-96.
- Shaffer D, Langone A, Nylander WA, Goral S, Kizilisk AT, Helderman JH. A pilot protocol of a calcineurin-inhibitor free regimen for kidney transplant recipients of marginal donor kidneys or with delayed graft function. *Clin Transplant* 2003; 17 Supl. 9: 31-34.
- Knight RJ, Kahan BD. The place of sirolimus in kidney transplantation: can we reduce calcineurin inhibitor renal toxicity? *Kidney Int* 2006; 70 (6): 994-99.
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A y cols.; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357 (25): 2562-75.