Daclizumab en la prevención del rechazo agudo en el trasplante de riñón y en otros órganos sólidos

S. CLEMENTE BAUTISTA¹, L. MENDARTE BARRENECHEA²

¹Residente II. Servicio de Farmacia. ²Farmacéutico Adjunto. Servicio de Farmacia.
Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona

Resumen

Daclizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado utilizado en la prevención del rechazo agudo en el trasplante renal. Se une específicamente a la subunidad α del receptor de la interleucina-2 de la superficie de los linfocitos T activados, inhibiendo así la proliferación de linfocitos T, una vía determinante en la respuesta inmune del rechazo del injerto. La administración intravenosa de cinco dosis de 1 mg/kg, una 24 horas antes del trasplante y las otras cuatro a intervalos de 14 días, ha demostrado ser segura y eficaz en la reducción de la incidencia de rechazo agudo en los ensayos clínicos, siendo un fármaco bien tolerado que no aumenta la incidencia de neoplasias e infecciones oportunistas de forma significativa.

Palabras clave: Daclizumab. Anticuerpo monoclonal. Rechazo agudo. Trasplante. Trasplante renal.

Summary

Daclizumab is a monoclonal antibody used for the prevention of acute rejection in renal transplantation. It binds specifically to the interleukin-2 receptor alpha-subunit at the surface of activated lymphocytes, thus inhibiting T-cell proliferation, which is a determinant pathway for immune response leading to graft rejection. Intra-venous administration of five 1 mg/kg doses, the first one 24 hours before transplantation and the remaining four at 14-day intervals, has proved safe and effective in the reduction of acute rejection rates in clinical trials; in addition, daclizumab is a well tolerated drug that does not significantly increase the incidence of neoplasm and opportunistic infection.

Key words: Daclizumab. Monoclonal antibody. Acute rejection. Transplantation. Kidney transplantation.

Recibido: 20-09-2000
Aceptado: 10-03-2001

Correspondencia: Susana Clemente Bautista. Hospital General Vall d'Hebron. Paseo Vall d'Hebron 119-129. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El rechazo agudo continúa siendo uno de los mayores problemas en los trasplantes de órganos, y es una de las causas más importantes de la disfunción crónica del injerto y de su posterior pérdida (1-3). Se producen episodios de rechazo agudo en aproximadamente el 30-50% de los receptores de riñón de cadáver en los primeros meses posteriores al trasplante (4). Hasta ahora, a pesar de la eficacia relativa de las terapias inmunosupresoras en el rechazo agudo basadas en globulinas antilinfocíticas policlonales (ATG/ALG) y anticuerpos monoclonales murinos anti-CD3 (OKT3) en combinación con tratamiento inmunosupresor basal doble o triple (2,4,5), nos encontramos que éstas están asociadas a un número elevado de infecciones oportunistas, como resultado de la naturaleza no específica de la terapia inmunosupresora, y de una importante toxicidad (2). Por tanto, es necesario un agente inmunosupresor más eficaz, más específico y mejor tolerado (1-3). El desarrollo de anticuerpos monoclonales cada vez más selectivos, capaces de regular respuestas inmunológicas específicas a través de receptores funcionales, reduciendo los efectos secundarios es una de las líneas de investigación de la terapia inmunosupresora. En la actualidad disponemos de dos tipos de anticuerpos monoclonales, uno quimérico (basiliximab) y otro humanizado (daclizumab), bien tolerados y eficaces en la prevención del rechazo agudo renal y de otros órganos.

En esta revisión se realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica de daclizumab a través de la base de datos del *Medline*. Posteriormente, se seleccionaron los artículos de revisión y los que incluían estudios y ensayos clínicos. Además, se aceptó la bibliografía facilitada por el laboratorio fabricante de daclizumab.

IMPORTANCIA DE LA INTERLEUCINA-2 EN EL RECHAZO DEL INJERTO

Durante la reacción inmune que tiene lugar en el rechazo de un órgano trasplantado, después del reconocimiento de antígenos (Ag) foráneos por las células T (CD4), se produce la secreción de interleucina-2 (IL-2).

La IL-2 induce la rápida proliferación de linfocitos T (expansión clonal) mediante la fijación a su receptor de alta afinidad, situado en la superficie de los linfocitos T activados por el Ag. El receptor de la IL-2 (IL-2R) está constituido por tres cadenas de proteínas transmembrana: α (CD25), β (CD122) y γ (CD132). El nivel de expresión de CD25 es bajo en linfocitos T en reposo, pero se ve inducido por la estimulación alogénica tras un injerto. La CD25 no traduce una señal, pero es responsable de la rápida asociación de IL-2 con las cadenas β y γ , lo que a su vez provoca que el linfocito T activado por el antígeno entre en mitosis y sufra una expansión clonal (2,4,6).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

El daclizumab es un anticuerpo monoclonal Ig G₁ humanizado obtenido mediante ingeniería genética. Consta de dos partes, una humana (90%) y otra murina (10%) formada por las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) que son las que interactúan específicamente con el antígeno (1-3,7). Esta estructura mayoritariamente humana permite aumentar la semivida ($t_{1/2}$) de eliminación y disminuir la afinidad por el antígeno en comparación con el anticuerpo quimérico basiliximab (60-70% humano) (3,8,9). Teóricamente, los anticuerpos monoclonales humanizados deberían ser menos inmunogénicos que los quiméricos, sin embargo, existen pocas evidencias prácticas que apoyen esta suposición (4,6).

El daclizumab es un agente inmunosupresor que reduce el rechazo agudo en el trasplante renal, hepático y cardíaco. Actúa de la misma manera que basiliximab, uniéndose específicamente a la subunidad α (Tac/CD25) del receptor de la interleucina-2 (IL-2R) de la superficie de los linfocitos T activados (1-3,7), impidiendo así, la unión y actividad biológica de la IL-2, mediante un antagonismo competitivo. De esta manera inhibe la activación de los linfocitos, una vía determinante en la respuesta inmune celular implicada en el rechazo del injerto (3,10). También pueden contribuir al mecanismo de acción inmunosupresor, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y una disminución de IL-2R mediante un mecanismo regulador (1,3). Daclizumab, debido a su mecanismo de acción, podría tener un papel importante en el tratamiento de cánceres de células derivadas de células T (leucemias) y de otros desórdenes autoinmunes mediados por células T como uveítis, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico (3).

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

Una dosis de 1 mg/kg cada dos semanas hasta un total de cinco dosis mantiene las concentraciones séricas suficientes para saturar los IL-2R durante más de 90 días posteriores al trasplante (3,10). En el caso de utilizar dos dosis de daclizumab (indicación no aprobada), una antes del trasplante y otra dos semanas después, se alcanza una cobertura de hasta al menos 42 días posteriores al trasplante (7). Por el contrario, si utilizamos dos dosis de basiliximab (indicación aprobada) de 20 mg administradas dos horas antes y cuatro días después del trasplante se consigue una saturación del IL-2R durante 28-42 días (11) frente a los 90 días de cinco dosis del daclizumab (3) y de los 42 días de dos dosis de daclizumab (7).

Se necesitan concentraciones séricas de 0,5 a 0,9 $\mu\text{g/ml}$ para saturar los receptores de la IL-2, y concentraciones séricas de 5-10 $\mu\text{g/ml}$ para inhibir la actividad biológica mediada por la IL-2(10).

Daclizumab tiene un pequeño volumen de distribución (5,3 L) y un aclaramiento plasmático de 15,1 ml/h en un hombre de 45 años y de 80 kg. El aclaramiento depende del peso, aumenta 0,6 ml/h por cada 10 kg de más y disminuye unos 0,9 ml/h por cada 10 kg de menos (3). Esto justifica una dosificación en mg/kg de peso (10). El aclaramiento también se puede ver influido, aunque de manera menos importante, por otros factores como proteinuria, edad, sexo y raza (3). La $t_{1/2}$ de eliminación del daclizumab es larga, oscila entre 270 y 919 horas (promedio de 480 h), que es parecida a la Ig G humana (3).

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica del daclizumab, en la prevención del rechazo agudo en pacientes sometidos a un primer trasplante renal de cadáver, combinado con un régimen inmunosupresor estándar (ciclosporina y glucocorticoides con o sin la adición de azatioprina) se investigó en dos ensayos multicéntricos en fase III, doble ciego y controlados con placebo, donde se trataron 266 pacientes con daclizumab (1-3).

Los pacientes se aleatorizaron para recibir una infusión intravenosa (IV) de daclizumab de 1 mg/kg o placebo 24 h antes del trasplante renal y una vez cada dos semanas hasta un máximo de cinco dosis, junto con tratamiento inmunosupresor basal doble (2) (ciclosporina y corticoesteroides) y triple (1) (ciclosporina, corticoesteroides y azatioprina) (Tabla I).

Los resultados muestran que la incidencia de rechazo agudo, confirmado mediante biopsia 6 meses después del trasplante, fue inferior y estadísticamente significativa en el grupo del daclizumab comparado con placebo ($p = 0,03$ [1]; $p = 0,001$ [2]). Además, el número de episodios de rechazo fue significativamente inferior y el tiempo hasta la aparición del rechazo fue superior con daclizumab.

Tabla I. Eficacia clínica del daclizumab y del basiliximab en ensayos en fase III

Ensayo	Vicenti et al (1)			Nashan et al (2)			Nashan et al (4)			Kahan et al (22)		
	P	D	p	P	D	p	P	B	p	P	B	p
Nº de pacientes	134	126		133	140		186	190		173	173	
Rechazo agudo a los seis meses (%)	35	22	0,03	47	28	0,001	44	30	0,012	46	33	0,017
Nº de episodios de rechazo por paciente	0,6	0,3	0,01	0,8	0,5	0,004						
Tiempo medio hasta el primer episodio de rechazo (días)	30	73	0,008	ND1	ND1	<0,05						
Supervivencia de trasplante al año (%)	90	95	0,08	83	88	0,3	87	88	0,591	93	94,6	>0,05
Supervivencia del paciente al año (%)	96	98	>0,05	94	99	0,01	97	95	0,293	96	97,1	>0,05
Terapia antilinfocitaria (% de pacientes)	14	8	0,09	16	8	0,02	23	10	0,001	30	20	0,034
Dosis acumulativas de corticosteroides (mg)	4.680	4.560	>0,05	4.438	3.750	0,01	ND2	ND2	ND2	ND2	ND2	ND2

P: Placebo; D: Daclizumab; B: Basiliximab; p: valor p. ND1: No hay datos concretos. Es significativamente mayor en el grupo del daclizumab. ND2: No hay datos concretos. Entre la 2-4 semana posterior al trasplante, la dosis diaria mínima de corticoides fue significativamente superior en el grupo placebo

La tasa de supervivencia del injerto a un año fue superior en los pacientes tratados con daclizumab en los dos ensayos, pero la diferencia no alcanzó significación estadística.

La tasa de supervivencia del paciente al año fue significativamente superior en el grupo tratado con daclizumab en uno de los ensayos, pero no en el otro (1,2).

La necesidad de preparados biológicos antilinfocíticos, como las globulinas antitimocíticas (ATG) o globulinas antilinfocíticas (ALG) o anticuerpos monoclonales murinos como el OKT3 en episodios de rechazo resistentes a corticoides, fue más baja en el grupo de pacientes tratados con daclizumab; de la misma manera que las dosis acumulativas de corticosteroides durante los seis meses posteriores al trasplante también fueron más bajas en estos pacientes. Estas diferencias sólo alcanzaron significación estadística en uno de los ensayos (1,2).

Tenemos dos ensayos clínicos que combinan micofenolato de mofetilo con daclizumab. En el primero de ellos, 75 pacientes sometidos a un primer trasplante renal cadavérico fueron tratados con una terapia inmunosupresora basada en micofenolato de mofetilo, ciclosporina y corticosteroides junto a 1 mg/Kg de daclizumab o placebo administrados 24 h antes del trasplante y una vez cada dos semanas hasta un máximo de cinco dosis. La combinación de daclizumab y micofenolato de mofetilo se presenta como eficaz y segura. El rechazo agudo a los 6 meses después del trasplante fue del 12% en los pacientes tratados con daclizumab, frente al 20% del grupo placebo (3,12). En el segundo ensayo se analiza el régimen inmunosupresor basado en el régimen habitual de cinco dosis de daclizumab, con la excepción que la primera dosis es de 2 mg/Kg, micofenolato de mofetilo y esteroides sin inhibidores de la calcineurina (IC) (ciclosporina y

tacrolimus) sobre 98 pacientes sometidos a un primer trasplante renal de cadáver o de donantes vivos. El rechazo agudo a los 6 meses se presentó en un 45% (3,12,13).

Aunque la eficacia y seguridad de daclizumab en pacientes pediátricos no ha sido aún establecidas, existe ya cierta experiencia clínica sobre su utilización en este grupo de población. Se ha realizado un estudio multicéntrico con 54 niños trasplantados renales. Daclizumab se administró con la misma pauta que para adultos y combinada con la terapia inmunosupresora habitual de cada centro. La incidencia de rechazo a los 6 meses fue de un 6%, siendo rechazos leves que respondieron a la terapia antirrechazo convencional, y no produciéndose ninguna pérdida del injerto debido al rechazo (7,14).

También se está estudiando el papel del daclizumab en otros tipos de trasplantes como es el de corazón, hígado y riñón-páncreas.

La eficacia clínica del daclizumab en la reducción del rechazo agudo en el trasplante cardiaco se investigó en un ensayo clínico, donde intervinieron 55 pacientes sometidos a un primer trasplante de corazón, de los que 28 recibieron dosis de 1 mg/Kg de daclizumab en las 24 h postrasplante y una vez cada dos semanas hasta un máximo de cinco dosis, asociado a un régimen de triple terapia con ciclosporina, micofenolato de mofetilo y prednisona y 27 actuaron de grupo control administrándoles tan sólo la triple terapia. Los resultados demuestran una reducción de rechazo significativa durante los primeros tres meses postrasplante, presentándose un 63% de rechazo agudo en el grupo control, frente a un 18% en los pacientes tratados con daclizumab ($p = 0,04$) y un transcurso de tiempo, estadísticamente significativo, superior hasta el primer episodio de rechazo en el grupo de pacientes tratados con daclizumab ($p = 0,04$). El efecto del rechazo se hace

más evidente en los primeros tres meses, con una frecuencia de episodios de rechazo de 0,64 por paciente en el grupo control, frente al 0,19 por paciente del grupo del daclizumab ($p = 0,02$). Daclizumab posee un excelente perfil de seguridad sin diferencias significativas entre ambos grupos, en cuanto infecciones y neoplasias durante el período de seguimiento (1 año) (15).

También se constata su eficacia en trasplantes riñón-páncreas mediante un análisis retrospectivo multicéntrico sobre 44 pacientes que recibían más de tres dosis de daclizumab y sobre 27 que recibían tres o menos dosis de daclizumab junto a prednisona, tacrolimus y micofenolato de mofetilo (16).

Hay estudios recientes que avalan el uso de dos dosis de daclizumab. Entre ellos destaca un estudio realizado por Deierhoi y cols. sobre pacientes sometidos a un trasplante renal cadavérico, en el que se compara una cohorte de 169 pacientes que recibieron tratamiento con dos dosis de daclizumab con 124 controles históricos, que recibieron OKT3, acompañado en ambos casos de terapia inmunosupresora (ciclosporina, micofenolato de mofetilo y corticoesteroides). La supervivencia del trasplante al año fue superior en el grupo de daclizumab, a pesar de no alcanzar significación estadística (93% frente 89%; $p = 0,49$) y la incidencia del primer rechazo agudo también se vio disminuida significativamente en el grupo del daclizumab (27% frente 39%; $p = 0,03$). Además, se presentan un menor número de infecciones y de readmisiones hospitalarias (17).

La eficacia y seguridad de dos dosis de daclizumab también han sido demostradas en trasplante hepático en varios estudios. En uno de ellos, intervinieron 26 pacientes que fueron sometidos a un primer trasplante de hígado que recibieron dosis de daclizumab de 1 mg/kg el día 0 y de 0,5 mg/kg el día 4, junto a ciclosporina y esteroides, confirmando la eficacia y tolerabilidad de daclizumab y manteniendo saturado al receptor durante 21 días (18). En otro estudio, se realiza un análisis retrospectivo donde se examinó el uso del daclizumab en 39 de los últimos 97

pacientes que habían sido sometidos a trasplante hepático. Las dosis de daclizumab recibidas eran de 2 mg/kg antes del trasplante y de 1 mg/kg cinco días después del trasplante. Tanto los 39 pacientes tratados con daclizumab como los 55 restantes, recibieron un régimen inmunosupresor que consistía en ciclosporina o tacrolimus, esteroides y en algunos de los casos micofenolato de mofetilo. Los resultados muestran una disminución en la incidencia de rechazo agudo (19).

En trasplantes de riñón-páncreas también se confirma el uso de dos dosis de daclizumab, mediante un estudio comparativo entre daclizumab-ATGAM (20) y un análisis multicéntrico retrospectivo citado anteriormente (16).

En la actualidad no existen estudios comparativos directos entre daclizumab y basiliximab (21). No obstante, si comparamos daclizumab con basiliximab, vemos como este último reduce la incidencia de rechazo agudo renal a los 6 meses en un 32% frente a placebo en el ensayo realizado por Nashan y cols. (2) y en un 28% en el ensayo de Kahan y cols. (22), mientras que el daclizumab lo ha reducido un 40% en el ensayo de Nashan y cols. (2). Además, con basiliximab no se ha podido demostrar el aumento de la supervivencia del paciente, cosa que sí ha ocurrido con daclizumab (Tabla II).

EFECTOS ADVERSOS

El perfil de seguridad de daclizumab se determinó, en comparación con placebo, en enfermos trasplantados de riñón que recibieron de forma simultánea tratamiento inmunosupresor con ciclosporina y corticoides únicamente, con la adición de azatioprina o con la adición de micofenolato de mofetilo.

Se notificaron reacciones adversas en aproximadamente el 95% del grupo de pacientes que recibió placebo y aproximadamente el 96% del grupo tratado con daclizumab, por lo tanto, no aumenta la incidencia de efectos adversos de la terapia estándar inmunosupresora. Las

Tabla II. Ensayos clínicos realizados con daclizumab en el trasplante renal (12)

<i>Tipo de estudio</i>	<i>Diseño</i>	<i>Inmunosupresión</i>	<i>Nº de pacientes</i>	<i>Resultados</i>
Fase I (29)	Abierto	Pred-Aza-Ciclosp	12	Se estableció la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinamia, y el régimen de 5 dosis
Fase III (2)	Doble ciego	Pred-Ciclosp (terapia doble)	273	Reduce la incidencia de rechazo a los 6 meses al 40%
Fase III (1)	Doble ciego	Pred-Aza-Ciclosp (terapia triple)	260	Reduce la incidencia de rechazo a los 6 meses al 37%
Fase I/II (30)	Doble ciego	Pred-MMF-Ciclosp	75	Se estableció la seguridad y la farmacocinética. El rechazo a los 6 meses es del 20% frente al 12% (placebo vs daclizumab)
Fase II (14)	Abierto (pediátrico)	Inmunosupresión específica del centro	54	Rechazo agudo a los 6 meses es del 6%
Fase II (13)	Abierto	Pred-MMF (sin inhibidores de la calcineurina)	98	Rechazo agudo a los 6 meses es del 45%

Pred: prednisona; Aza: azatioprina; Ciclosp: ciclosporina; MMF: micofenolato de mofetilo

reacciones adversas más comunes (>20%) se comunicaron con frecuencia similar en los pacientes tratados con daclizumab y placebo. Estas reacciones incluyen trastornos gastrointestinales, de manera mayoritaria, y desórdenes del metabolismo, del sistema nervioso central y periférico, del aparato urinario, respiratorio, cardiovascular, locomotor y de la piel (3,23).

Se describieron acontecimientos adversos graves en un 44,4% en el grupo que recibió placebo frente al 39,9% del grupo tratado con daclizumab (23).

Por otra parte, el daclizumab no incrementó el número de infecciones oportunistas ni trastornos linfoproliferativos ni malignos comparado con el placebo (3). Se comunicaron episodios de infecciones en un 72% de los pacientes tratados con placebo y en un 68% de los pacientes tratados con daclizumab y los trastornos linfoproliferativos se dieron en una frecuencia inferior al 1% tanto en el grupo que recibió placebo como en el grupo tratado con daclizumab (23).

La administración de daclizumab no está asociada a un porcentaje importante de reacciones anafilácticas. Por otra parte, la aparición de escalofríos, fiebre y dolor de cabeza en la administración de la primera dosis se presenta de manera similar en el grupo del daclizumab y placebo. Daclizumab presenta un bajo potencial inmunogénico; a pesar de que se han encontrado anticuerpos anti-daclizumab en un 10-15% de los pacientes tratados, la presencia de estos anticuerpos no parece alterar las propiedades farmacológicas ni su eficacia clínica (3).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

En los ensayos clínicos no se han observado interacciones de daclizumab con micofenolato de mofetilo, ganciclovir, aciclovir, tacrolimus, azatioprina, inmunoglobulina antitímocítica, muromonab-CD3 (OKT3) y corticoesteroides (3,10)

INDICACIONES. POSOLOGÍA. FORMA DE ADMINISTRACIÓN. ESTABILIDAD

Las cinco dosis de daclizumab están indicadas en tratamiento combinado con ciclosporina y esteroides en la profilaxis del rechazo agudo en pacientes que no estén hiperinmunizados, que reciben por primera vez un trasplante renal alogénico (10,23).

Se recomiendan 5 dosis de 1 mg/kg, administrándose la primera dosis en las 24 h previas al trasplante y las dosis siguientes a intervalos de 14 días (10,23).

Esta posología proporciona una protección al paciente frente al rechazo agudo durante 90 días. Esta amplia cobertura puede ser necesaria en algunos grupos particulares de pacientes, pero la experiencia clínica actual (16-20,24-26) indica que con dos dosis de daclizumab se puede optimizar la relación coste-beneficio, ya que con esta pauta se puede

cubrir el periodo de mayor riesgo del rechazo agudo (30 días) (7), consiguiendo las concentraciones séricas necesarias para la saturación de los receptores de la IL-2 y supresión de CD25 (0,5-0,9 µg/ml) (10,18).

No se recomienda la inyección intravenosa directa del fármaco. El volumen de daclizumab que contiene la dosis apropiada se debe diluir con 50 ml de solución salina estéril al 0,9% y administrar por vía intravenosa durante 15 minutos. Puede administrarse a través de una vía periférica o central. Si se diluye en condiciones asépticas, puede conservarse durante 24 h en frigorífico a una temperatura de 2-8 °C. Daclizumab se presenta en solución en viales de 25 mg (5 ml) (23).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En los últimos años se han visto aumentadas las cifras de supervivencia del injerto y del paciente en el trasplante renal y de otros órganos, gracias al desarrollo de nuevas moléculas inmunosupresoras como son el micofenolato de mofetilo, tacrolimus, sirolimus y anticuerpos monoclonales.

El daclizumab a diferencia del resto de los inmunosupresores es capaz de proporcionar inmunosupresión sin aumentar los efectos adversos que provoca el hecho de estar sobreinmunodeprimido (infecciones nosocomiales y neoplasias). Este hecho se debe a su mecanismo de acción más específico contra los linfocitos T activados y no contra toda la población linfocitaria.

Hasta la fecha, la única indicación aprobada del daclizumab es la de cinco dosis en la prevención del rechazo agudo en el trasplante renal. No obstante, existen estudios que presentan al régimen de dos dosis como seguro y eficaz en la profilaxis del trasplante. A pesar de esto, tenemos que ser cautos pues sólo disponemos información de estudios y no de ensayos clínicos que avalen esta eficacia. A su vez, se dispone de resultados extraídos de ensayos y estudios que avalan la eficacia del daclizumab en otro tipo de trasplantes diferentes al de riñón como son el de corazón, hígado y riñón-páncreas.

En cuanto a la población pediátrica, los resultados de los estudios preliminares realizados sobre este tipo de pacientes están siendo muy favorables e indican la necesidad de realizar un mayor número de ensayos clínicos que nos pueda proporcionar mayor fiabilidad.

Entre las nuevas líneas terapéuticas abiertas se encuentran la posibilidad de incorporar micofenolato de mofetilo a la terapia inmunosupresora aumentando de forma significativa la eficacia del daclizumab y la de suprimir los inhibidores de la calcineurina (IC) para evitar así sus reacciones adversas. El nivel de rechazo que se presenta en estos regímenes es mayor que el presentado con IC. Sin embargo, éstos están asociados a una nefrotoxicidad aguda y crónica que puede ser la responsable de una nefropatía crónica del riñón trasplantado y de la pérdida final del injerto, además de otros efectos secundarios

importantes como son la hipertensión, la hiperlipidemia y la hiperglicemia (3,12,13).

La incorporación del daclizumab a las pautas de inmunoprolifaxis de rechazo también podría permitir un retraso en la incorporación de IC al régimen inmunosupresor en el caso de pacientes con retraso de la función renal del injerto, ya que se cree que los IC prolongan todavía más esta función retrasada de muchos pacientes (27).

De la misma manera que se han diseñado ensayos para

evaluar la eficacia de un régimen inmunosupresor sin ciclosporina, se están realizando actualmente estudios donde se suprime del tratamiento a los corticoesteroides, para evitar así sus efectos adversos. Los resultados son esperanzadores, por lo que merece una evaluación rigurosa (3,13,28).

Este amplio abanico de posibilidades que ofrece daclizumab hacen de él un fármaco en expansión en la terapia inmunológica de los trasplantes del futuro.

Bibliografía

- Vicenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G; Pescovitz M, Halloran P, et al. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *N Engl J Med* 1998; 338: 161-5.
- Nashan B, Light S, Hardie IR, Lin A, Johnson JR. Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. *Transplantation* 1999; 67: 110-5.
- Wiseman L, Faulds D. Daclizumab. A review of its use in the prevention of acute rejection in renal transplant recipients. *Drugs* 1999; 58(6): 1029-42.
- Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soullou JP. Ensayo aleatorio sobre basiliximab frente a placebo en el control del rechazo celular agudo en los receptores de un aloinjerto renal. *The Lancet (Ed. Esp)* 1998; 32(3): 138-44.
- Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999; 353: 1083-91.
- Nashan B. The interleukin-2 inhibitors and their role in low-toxicity regimens. *Transplantation proceedings* 1999; 31 (Suppl 8A): 23S-26S.
- Monografía de Zenapax, (daclizumab). Lab. Roche.
- Daclizumab. Drugdex Editorial Staff. Micromedex Healthcare Series Vol. 105 expires 9/2000.
- Wallace GR: Monoclonal antibodies as therapeutic agents. *Biotechnology in healthcare an introduction to biopharmaceuticals*. Edited by Gavin Brooks. Pharmaceutical Press 1998.
- Daclizumab. Base de datos del consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos de España.
- Onrust S, Wiseman L. Basiliximab. *Drugs* 1999; 57(2): 207-13.
- Vicenti F. Daclizumab: novel biologic immunoprophylaxis for prevention of acute rejection in renal transplantation. *Transplantation proceedings* 1999; 31: 2206-7.
- Vicenti F, Grinyo J, Ramos E, Nashan B, Stuart F, Kuypers D, et al. Can antibody prophylaxis allow sparing of other immunosuppressives?. *Transplantation proceedings* 1999; 31: 1246-8.
- Ettenger RB. Antibody therapy as an induction regimen in pediatric renal transplantation. *Transplantation proceedings* 1999; 31: 2677-8.
- Benjaminovitz A, Itescu S, Lietz K, Donovan M, Burke EM, Groff BD, et al. Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody. *N Engl J Med* 2000; 342: 613-9.
- Sollinger HW, Bruce DS, Humar A, Sutherland D, Light JA, Kaufman DB, et al. 18th ASTP, nº3.
- Deierhoi M, Hudson S, Gaston R. Clinical experience with dose regimen of daclizumab in cadaveric renal transplantation. *Transplantation (Suppl)* 2000; 69(8): S260.
- Koch M, Niemeyer G, Nashan B. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of a two dose daclizumab regimen in liver transplantation. 18th ASTP, nº 100.
- Eckhoff DE, McGuire B, Sellers M, Contreras J, Frenette L, Hudson S, et al. *Transplantation (Suppl)* 2000; 69(8):S260. et al. The safety and efficacy of a two-dose daclizumab (Zenapax) induction therapy in liver transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69:1867-72.
- Siegel C, Mead J, Buell J, Yoshida A, Newell K, Woodle ES, et al. Comparison of daclizumab vs ATGAM induction in Kidney pancreas transplantation. 18th ASTP, nº 866.
- Basiliximab. Drugdex Editorial Staff. Micromedex Healthcare Series Vol. 99 expires 3/1999.
- Kahan BD, Rajagopalan, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. *Transplantation* 1999; 67(2): 276-84.
- Ficha técnica del Zenapax, (daclizumab).
- Millan M, Pavlakis M, Alfrey E, Salvatierra O, Dafoe, Scanding J. A two dose regimen of daclizumab (Zenapax) in high-risk renal transplant recipients. 18th American Society of transplantation (ASTP). Comunicación nº 311.
- Ekberg H. Recent experience of daclizumab in renal transplantation. XXIX Congreso SEN. Simposio Nuevas aportaciones terapéuticas en el trasplante de órganos.
- Chang G. One or two doses of daclizumab provide effective immunosuppression for renal transplant patients with high immunologic risk or with delayed graft function. 18th ASTP, nº 571
- Golconda MS, Rayhill SC, Hunsicker LG. Daclizumab permits delayed introduction of calcineurin inhibitors in renal transplant recipients at risk for delayed graft function. *Transplantation (Suppl)* 2000; 69(8): S158.
- Landsberg DN, Cole EH, Russell D, Zaltzman JS, Kiberd BA, Caravaggio C, et al. Renal transplantation without steroids -one year results of a multicentre canadian pilot. *Transplantation (Suppl)* 2000; 69(8):S134.
- Vicenti F, Lantz M, Birnbaum J, Garavoy M, et al. A phase I trial of humanized anti-interleukin 2 receptor antibody in renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 33-8.
- Kirkman RL, Vicenti F, Pescovitz MD et al. A phase I/II randomized double-blind placebo-controlled study of Zenapax in combination with Cellcept, Neoral and steroids. Nutley USA: Hoffman La Roche Inc. (Nutley), 1998 (Data on file).