

ARTÍCULO ORIGINAL: COMPARACIÓN DEL RECHAZO AGUDO DURANTE EL PRIMER AÑO DEL INJERTO EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES QUE RECIBIERON BASILIXIMAB O DACLIZUMAB. HOSPITAL CALDERÓN GUARDIA. PERÍODO 2000-2008



Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Fundado en 1845

ISSN
2215-2741

Recibido: 22/05/2012
Aceptado: 13/06/2012

Jorge Andrés Umaña González¹
Francisco Mora Palma²
Mario Espinach Roel³

¹ Especialista en Medicina Interna. Residente de Nefrología UCR-CENDEISSS

² Jefe del Servicio de Nefrología. Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

³ Asistente de Nefrología, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

RESUMEN

Antecedentes El rechazo agudo del injerto es una complicación importante en pacientes sometidos a trasplante renal. El presente estudio busca comparar el porcentaje de rechazo agudo del injerto en el primer año del trasplante renal al haber recibido daclizumab o basiliximab como inductor de inmunosupresión.

Métodos Es un estudio observacional de cohorte retrospectivo y comprende el período de enero de 2000 hasta diciembre de 2008. Fue realizado en el Servicio de Nefrología del Hospital Calderón Guardia. La población fue aquellos pacientes trasplantados renales en el Hospital Calderón Guardia y que recibieron basiliximab o daclizumab como inductor de inmunosupresión.

Resultados La presencia de rechazo agudo del injerto se presentó con mayor frecuencia en el

grupo que recibió basiliximab comparado con el de daclizumab.

Discusión La proporción de rechazo agudo del injerto renal durante el primer año del trasplante en el Hospital Calderón Guardia presentó diferencias entre los pacientes tratados con daclizumab y los tratados con basiliximab. En este último grupo hubo más rechazo.

PALABRAS CLAVE

Trasplante renal. Basiliximab. Daclizumab. Rechazo agudo.

ABSTRACT

Background Acute renal transplant rejection is one of the most important complications of this medical procedure. This study compares the first

year rate of rejection in patients that received daclizumab or basiliximab as initial immunosuppression induction drug.

Methods It's an observational, retrospective cohort study and includes patients between January 2000 and December 2008. The source of patients was the Nephrology Service of Calderón Guardia Hospital. The target population was all the patients with renal transplant whom received basiliximab or daclizumab as initial immunosuppression induction drug.

Results Acute renal transplant rejection was more often seen in the group of patients that received basiliximab, compared with the daclizumab group.

Discussion The acute renal rejection rate in the first year post surgery in Calderón Guardia Hospital, showed statistically significant differences between the daclizumab group and the basiliximab group. In the basiliximab group there were more patients with acute rejection.

KEY WORDS

Renal transplant. Basiliximab. Daclizumab. Acute rejection.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal ha sido por muchos años el tratamiento de elección de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.⁽¹⁾ 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.^(2,3)

El daclizumab y el basiliximab son dos anticuerpos monoclonales anti CD25 usados para la inducción de inmunosupresión en pacientes transplantados.⁽⁴⁾ La cadena α del receptor de la interleucina 2 (IL-2), el CD25, es expresada en las células T CD4+ reguladoras y activadas, lo que facilita la señalización más poderosa de traducción para la proliferación celular.^(3,5) Los anticuerpos monoclonales anti CD25 se unen e inactivan la función del receptor de IL-2 (IL-2R) y a diferencia de los anticuerpos policlonales, no

necesariamente causan eliminación de las células blanco.^(3,6-10) Estos anticuerpos se dirigen principalmente contra las células T activadas y en menor grado contra las células T reguladoras, por lo que es más probable que el efecto persista posterior a la resolución del bloqueo del receptor.

Por esto, es de suma importancia que el medicamento se administre antes de realizar el trasplante (usualmente dos horas antes en infusión). Se ha visto que la administración de los bloqueadores IL-2R, cuando se hace posterior a la implantación del injerto, es menos beneficiosa clínicamente.⁽³⁾ La IL-2 es una citocina presente en los linfocitos T circulantes y es responsable del crecimiento y diferenciación de células B y T. Además, activa a las células "natural killer", linfocitos infiltrantes tumorales, macrófagos y monocitos.⁽⁷⁾

El basiliximab es un anticuerpo quimérico (humano/ratón) con una vida media aproximada de siete días. En protocolos para trasplante de riñón en niños, la saturación del receptor permanece por cinco semanas sin asociar micofenolato mofetilo y hasta 10 semanas con este último medicamento. Menores períodos de saturación se han relacionado con una mayor tasa de rechazos agudos. Se aplican 12 mg/m² en infusión iniciando dos horas antes del trasplante y 12 mg/m² en el cuarto día del trasplante.⁽³⁾

Dos meta-análisis han demostrado la eficacia del basiliximab en la disminución del rechazo celular agudo en el trasplante renal. Uno de los estudios, que incluyó 1858 pacientes, comparó los anticuerpos anti-CD25 contra placebo. La incidencia de rechazo celular agudo fue menor en el grupo de basiliximab (25.9 vs 38.1%).⁽¹¹⁾ Otro estudio (con 1185 pacientes) evidenció, también, una menor incidencia de rechazo agudo en el grupo que usó basiliximab (28.8 vs 44.4%)⁽¹²⁾

El daclizumab es un anticuerpo humanizado con menos del 10% de material de ratón. Teóricamente, tiene menos probabilidad de sensibilización del receptor, aunque no ha sido clínicamente probado. Se recomienda cinco dosis de 1 mg/kg en intervalos de 14 días iniciando 24 horas antes del trasplante, con lo cual se satura completamente el receptor por al menos 3 meses.^(3,10) En otros protocolos se ha utilizado esquemas abreviados de dos dosis, por la larga vida media del medicamento.⁽¹⁰⁾ La eficacia clínica se ha demostrado en varios trabajos. Un estudio realizado en

1998 comparó el daclizumab con placebo en pacientes trasplantados renales. La incidencia de rechazo agudo comprobado por biopsia a un año fue menor en el grupo que recibió daclizumab (28 vs 44%).⁽¹³⁾ Un meta-análisis hecho con anticuerpos anti-CD25 demostró una reducción de 49% en el rechazo agudo probado con biopsia.⁽¹⁴⁾

En general, en varios estudios multicéntricos en adultos, se ha demostrado que el uso de basiliximab o daclizumab reduce en forma significativa el rechazo agudo en el primer año del trasplante^(3,15,16), inclusive se menciona un 35% de reducción.⁽¹⁶⁾

La presencia de efectos secundarios fue comparable con los grupos placebo. Los estudios de seguimiento a largo plazo no mostraron aumento de complicaciones infecciosas o desórdenes linfoproliferativos posterior al trasplante.^(3,17)

Al comparar ambos anticuerpos, dos estudios randomizados, prospectivos, no encontraron diferencias en la eficacia en prevenir el rechazo agudo del injerto renal a un año posterior al trasplante.^(18,19) Por otro lado, durante el 2006 se publicó un estudio en la revista *Clinical Transplantation*, en el cual se comparó dar dos dosis de basiliximab versus dos dosis de daclizumab. A los seis meses del estudio, un 21,4% de los pacientes del grupo de daclizumab habían hecho rechazo del injerto demostrado por biopsia renal contra ningún paciente del grupo de basiliximab.⁽²⁰⁾

El rechazo agudo se puede presentar en cualquier momento después del injerto. Se manifiesta con síntomas parecidos a la gripe, dolor y agrandamiento del trasplante, hipertensión arterial, disminución del gasto urinario, aumento de la creatinina sérica y retención de líquidos. La biopsia con aguja es el estándar de oro para confirmar el diagnóstico y se va a caracterizar por la presencia de un infiltrado mononuclear, tubulitis y vasculitis.^(21,22) Con la terapéutica actual, el riesgo de rechazo es menos del 15% a un año.⁽²³⁾

El objetivo de este estudio es hacer una comparación entre la proporción de rechazo renal agudo entre dos grupos: pacientes a quienes se les aplicó basiliximab con pacientes que recibieron daclizumab como parte del tratamiento inmunosupresor de inducción. A estos individuos se les realizó un trasplante de riñón en el Hospital

Calderón Guardia durante el periodo 2000-2008. Se valoró el rechazo que se presentó durante el primer año del trasplante. La importancia de esta investigación radica en determinar si hay alguna diferencia en la frecuencia de rechazo del injerto al dar, uno u otro anticuerpo.

POBLACION Y MÉTODOS

Diseño del estudio.

Este estudio es observacional de cohorte retrospectivo e incluyó pacientes del Servicio de Nefrología del Hospital Calderón Guardia que se trasplantaron en el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2008 en dicho hospital. La lista de pacientes se tomó de los registros llevados en este servicio y la información que se utilizó fue la de los expedientes médicos. No se ocupó consentimiento informado debido a que el estudio se basó en una revisión de expedientes y no se realizó ninguna intervención a los pacientes.

Pacientes.

Se incluyó pacientes vistos en la consulta externa del Servicio de Nefrología del Hospital Calderón Guardia, a quienes se les había realizado un trasplante renal en este centro de salud por cualquier causa y que habían recibido daclizumab o basiliximab como parte del tratamiento inmunosupresor de inducción. Para poder incluirlos en el estudio, el trasplante de riñón se les debía de haber hecho durante el período citado. Se excluyó pacientes vistos en este servicio pero trasplantados en otro hospital o que no recibieron basiliximab o daclizumab. Se trabajó con toda la población, por lo cual no fue necesario calcular una muestra representativa.

Recolección de datos.

Se revisó el expediente clínico de cada paciente. Para definir si un paciente había hecho rechazo agudo del injerto, se tomó el diagnóstico realizado por un nefrólogo del Servicio de Nefrología del Hospital Calderón Guardia. Estos especialistas utilizan criterios clínicos, principalmente síntomas típicos de rechazo, elevaciones progresivas en las concentraciones de creatinina y nitrógeno ureico, además de la respuesta clínica a la administración de esteroides. Mediante ultrasonido se descarta uropatía obstructiva y se evalúa el índice de resistencia por *duplex*. En este

hospital no se realizan biopsias de rutina por sospecha de rechazo, por lo que se usan los criterios clínicos.

Procesamiento de datos.

Posterior al llenado de la tabla de recopilación de datos, se procedió a ingresarlos en una hoja de datos diseñada en *Microsoft Excel* 2007 específica para la investigación.

Análisis Estadístico.

En la primera etapa del análisis se realizó la descripción de las características generales de los pacientes seleccionados según el grupo de tratamiento.

En la segunda etapa se realizó la comparación de las características generales por medio de la prueba de *t-student* para la comparación de medias y la prueba de *chi*² de homogeneidad para las variables cualitativas.

En la última etapa del análisis se realizó la determinación del riesgo relativo (RR) en el análisis univariado como medida de asociación con la estimación de la prueba de *chi*² de independencia, luego, tomando las exposiciones que demostraron significancia en la estimación del RR se determinó la asociación por medio del modelo de regresión logística partiendo de un modelo lleno y con criterio de inclusión de un valor *p* mayor o inferior a 0.05 y de exclusión menor a 0.20.

Todos los análisis fueron desarrollados por medio del programa de análisis estadístico Stata 10.1 (*Stata Corp*, 2009 Texas, USA) y se definió como estadísticamente significativo un valor de punto crítico de 0.05.

Objetivos.

El objetivo principal del estudio fue comparar el porcentaje de rechazo agudo del injerto en el primer año del trasplante renal en aquellos pacientes que recibieron daclizumab o basiliximab como inductor de inmunosupresión. Los objetivos secundarios fueron: describir las características socio-demográficas de la población estudiada, identificar las condiciones de salud de los pacientes previas al trasplante, identificar las características del trasplante y tratamiento inmunosupresor e identificar la proporción de rechazo agudo durante el primer año del trasplante en la

población que recibió basiliximab y en la que se aplicó daclizumab.

Aspectos Éticos

Este trabajo contó con la revisión y aprobación del Comité Local de Bioética en Investigación del Hospital Calderón Guardia con el número de protocolo CLOBI-07-09-2010. No requirió consentimiento informado debido a que el estudio se basó en la revisión de expedientes clínicos.

RESULTADOS

Según los registros del Servicio de Nefrología del Hospital Calderón Guardia, hubo 95 pacientes a quienes se les realizó un trasplante renal en este hospital durante el período 2000-2008 y que recibieron daclizumab o basiliximab. La población total incluida en el estudio fue de 95 personas, la distribución se ilustra en la figura 1.

Fig. 1. Distribución de los pacientes



Al analizar las características generales de los pacientes trasplantados renales, se evidenció que la presencia del género masculino fue la más frecuente para ambos grupos. La media de edad para el grupo con basiliximab fue de 41.1 (DE:12.2) años y de 43.1 (DE:14.1) años para el grupo con daclizumab. No se encontró diferencias significativas entre los grupos según el sexo o la edad. Tres expedientes carecían de la edad del paciente y de la fecha de nacimiento; uno del grupo de basiliximab y dos del grupo de daclizumab.

La principal causa de insuficiencia renal crónica fue la glomerulonefritis crónica, la cual se presentó en el 40.4% de los pacientes con basilixi-

mab y en el 35.7% de los pacientes con daclizumab. La diabetes mellitus estuvo presente en el

17.3% y 19.0% de los pacientes, respectivamente. Cuadro 1.

Cuadro 1: Causas de insuficiencia renal crónica en pacientes trasplantados renales según grupo de indicación de tratamiento. Hospital Calderón Guardia, 2000-2008.

Causa de Enfermedad Renal Crónica	Daclizumab		Basiliximab		Total	
	n	%	n	%	n	%
Glomerulonefritis crónica	15	35.7	21	40.4	36	38.3
Diabetes Mellitus	8	19.0	9	17.3	17	18.0
Desconocido	6	14.3	5	9.6	11	11.7
Enfermedad renal poliquística del adulto	4	9.5	4	7.7	8	8.5
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	3	7.1	1	1.9	4	4.2
Enfermedad de Alport	1	2.4	2	3.9	3	3.2
Multifactorial	1	2.4	1	1.9	2	2.1
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	1	2.4	1	1.9	2	2.1
Monorreno	0	0	2	3.9	2	2.1
Cambios mínimos	0	0	2	3.9	2	2.1
Glomerulonefritis post-infecciosa	1	2.4	0	0	1	1.1
Infección del tracto urinario a repetición	1	2.4	0	0	1	1.1
Nefritis intersticial	0	0	1	1.9	1	1.1
Nefritis Lúpica	0	0	1	1.9	1	1.1
Atrofia renal	0	0	1	1.9	1	1.1
Reflujo vesico-ureteral	0	0	1	1.9	1	1.1
Enfermedad membranoproliferativa	1	2.4	0	0	1	1.1

GNNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva

Fuente: expedientes médicos de los pacientes trasplantados renales que recibieron daclizumab o basiliximab en el Hospital Calderón Guardia, 2000-2008.

Con relación a los antecedentes asociados al trasplante, se evidenció que el 15.4% de los pacientes con basiliximab habían recibido un trasplante previo, al igual que el 9.5% de los individuos con daclizumab ($p=0.59$). El tipo de donador más frecuente para ambos grupos fue el cadavérico, el cual representó el 63.5% y 40.5% de los pacientes con basiliximab y daclizumab, respectivamente ($p=0.04$).

Al evaluar los tratamientos inmunosupresores de mantenimiento, la combinación de ciclosporina, micofenolato mofetilo y prednisona fue la más usada y se indicó en el 67.3% de los pacientes con basiliximab y en el 97.6% de los pacientes del grupo de comparación ($p < 0.01$), seguido de la indicación de tacrólimus, micofenolato mofetilo y prednisona en el 23.1% y en el 2.4% para cada uno de los grupos, respectivamente ($p < 0.01$).

El rechazo agudo del injerto se presentó en el 19.2% de los pacientes que recibieron basiliximab y en el 2.4% de los pacientes del grupo de daclizumab ($p=0.03$). Se evidenció que la indicación de basiliximab está más relacionada al rechazo cuando se comparó con el daclizumab (OR: 11.1 IC95%1.1-102.8, $p=0.03$). Cuadro 2.

Cuadro 2: Asociación de las variables estudiadas con el rechazo agudo del injerto en pacientes trasplantados renales. Hospital Calderón Guardia, 2000-2008.

		RR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Sexo	Masculino	1.0	0.8-1.3	0.93	1.1	0.2-5.2	0.89
	Femenino	1.0					
Edad	<60	1.0			1.0		
	≥60	0.9	0.1-6.8	0.95	1.7	0.2-18.6	0.70
Trasplante previo		1.6	0.5-5.0	0.40			
Tipo de donador	Vivo no relacionado/ Vivo relacionado	1.0					
	Cadavérico	1.6	1.0-2.4	0.02	0.5	0.1-2.0	0.34
Mantenimiento	C, MM, PDN	0.7	0.6-0.8	<0.01	0.4	0.1-2.8	0.32
	T, MM, PDN	9.7	1.3-71.5	<0.01	0.3	0.0-3.8	0.38
	C, Aza, PDN	NC					
	T, Aza, PDN	NC					
Tratamiento	Basiliximab	8.1	1.1-60.5	0.01	11.1	1.1-102.8	0.03
	Daclizumab	1.0					

C: ciclosporina, MM: micofenolato mofetilo, PDN: prednisona, T: tacrólimus, Aza: azatioprina
Fuente: expedientes médicos de los pacientes trasplantados renales que recibieron daclizumab o basiliximab en el Hospital Calderón Guardia. 2000-2008.

DISCUSIÓN

Según las características demográficas de la población estudiada, ambos grupos son homogéneos en cuanto a la distribución por edad y sexo. Al analizar las variables como factores de riesgo para el rechazo, se evidencia que no hay ninguna asociación.

La principal causa de enfermedad renal crónica que llevó al trasplante fue la glomerulonefritis crónica, seguida de Diabetes Mellitus y desconocida en tercer lugar. Lo anterior es similar a lo que la literatura explica, en donde dice que la principal causa de enfermedad renal crónica es la diabetes mellitus, seguida por hipertensión arterial y posteriormente la glomerulonefritis crónica.⁽²¹⁾ La diferencia en el orden puede deberse a que la población estudiada no representa a la población general de trasplantados. Además, no aparece la hipertensión arterial debido a que en la población estudiada es relativamente joven con poca representación de pacientes mayores de 60 años, donde esta enfermedad tiene una alta prevalencia.⁽²⁴⁾

Para ambos grupos, el tipo de donador más frecuente fue el cadavérico. Éste se presentó con mayor frecuencia entre los pacientes con basili-

ximab. Aunque hay diferencia significativa estadísticamente entre ambos grupos para el tipo de donador, esta variable no influyó al relacionarla con el rechazo cuando se ajustó el riesgo (OR 0.5, IC95% 0.1-2.0, p=0.34). El haber tenido un trasplante previo, tampoco intervino en el rechazo, ya que, a pesar de tener un RR de 1.6, la p no es significativa.

Aunque el esquema inmunosupresor de mantenimiento con ciclosporina, micofenolato mofetilo y prednisona pareciera ser un factor protector de rechazo (RR 0.7, IC95% 0.6-0.8, p<0.001), cuando se ajustó el riesgo, se evidenció que esta combinación no influyó (OR 0.4, IC95% 0.1-2.8, p=0.32). El dar tacrólimus, micofenolato mofetilo 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 tacrólimus comparado con ciclosporina.^(25,26) En este trabajo no se demostró esta diferencia, debido posiblemente a que esta población no representa a todos los pacientes trasplantados renales, como se mencionó previamente.

La proporción de rechazo agudo del trasplante renal durante el primer año del injerto, es diferente en la población que recibió daclizumab comparado con la población que recibió basiliximab (2.4 vs 19.2% respectivamente). El RR para rechazo agudo del injerto fue de 8.1 (IC95% 1.1-60.5; $p < 0.01$) para la indicación de basiliximab. Cuando se ajustó el riesgo, el OR fue de 11.1 (IC95% 1.1-102.8; $p = 0.03$), lo que indica que este medicamento está más relacionado al rechazo si se compara con el daclizumab, sin estar asociado a las otras condiciones estudiadas. Lo anterior contradice a varios estudios realizados, en donde se evidenció que no hay diferencia en la eficacia en la prevención de rechazo cuando se compararon ambos anticuerpos monoclonales^(18,19). Otro estudio demostró que el uso de basiliximab tuvo menos rechazo con respecto al daclizumab⁽²⁰⁾.

Estas diferencias se podrían justificar, ya que en nuestra investigación no se determinó a los pacientes con alto riesgo inmunológico. Además, según los resultados, hubo un porcentaje mayor de trasplantados de donador cadavérico y vivo no relacionado en el grupo de basiliximab, aunque queda la duda porque esto no influyó en el rechazo cuando se ajustó el riesgo. Otro aspecto importante fue que no se pudo establecer el anti-HLA ni otros factores como los embarazos y las transfusiones previas al trasplante, por lo cual no se puede concluir que los grupos son homogéneos desde el punto de vista inmunológico. Por otro lado, cuatro pacientes con basiliximab, se les aplicó el esquema de azatioprina, ciclosporina y prednisona contra ningún paciente del grupo de daclizumab. Se ha demostrado que el micofenolato mofetilo confiere una menor tasa de rechazo comparado con azatioprina.⁽²⁶⁾ Por último, debido a que no se utiliza la biopsia de riñón para el diagnóstico de rechazo, no se puede hacer la diferenciación entre esta patología y la toxicidad por calcineurínicos u otras lesiones.

La principal limitación encontrada fue que el diagnóstico de rechazo agudo del injerto es hecho con criterios clínicos y no se utiliza la biopsia de riñón debido a que no se hace de rutina cuando hay sospecha. Otra limitación fue el tamaño de la población, lo que originó un intervalo de confianza muy amplio cuando se concluyó que el basiliximab estaba más relacionado al rechazo comparado con el daclizumab. Además, no se encontró información valiosa en algunos expedientes como la edad y la fecha de naci-

miento en tres casos al igual que faltó un expediente de un paciente.

CONCLUSIONES

La proporción de rechazo agudo del injerto renal durante el primer año del trasplante en el Hospital Calderón Guardia, presentó diferencia entre los pacientes tratados con daclizumab y los que recibieron basiliximab. Los trasplantados que recibieron este último medicamento tuvieron mayor porcentaje de rechazo.

La mayoría de los pacientes que se trasplantaron fueron hombres y la edad media fue de 42 años. Ni la edad ni el género influyeron en el rechazo. Las principales causas de enfermedad renal crónica que llevaron al paciente a que se le realizara el trasplante renal fueron: la glomerulonefritis crónica, la diabetes mellitus y desconocida. El principal tipo de donador fue el cadavérico seguido por el donador vivo no relacionado. Según el estudio, el tipo de donador no influyó en el rechazo renal agudo.

En relación con el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento ninguno de los esquemas utilizados influyó en el rechazo agudo.

La recomendación principal al concluir el estudio es que se debe realizar biopsias del injerto cuando haya sospecha de rechazo, tanto para hacer el diagnóstico, como para descartar otras patologías.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fauci A Braunwald E Kasper D *et al.* *Harrison. Principios de Medicina Interna* 17a edición. Editorial Mc Graw Hill Interamericana, México D.F. 2009, pp 1776-1781.
2. Durrbach Antoine Francois H Beaudreuil S Jacquet A y Charpentier B. *Advances in immunosuppression for renal transplantation*. Nat. Rev. Nephrol 2010;6:160-167.
3. Urschel S Altamirano L West L D Phila. *Immunosuppression Armamentarium in 2010: Mechanistic and Clinical Considerations*. Pediatr Clin N Am 2010;57: 433-457.
4. Halloran Philip. *Immunosuppressive drugs for kidney transplantation*. N Engl J Med 2004;351:2715-2729.
5. Kirk Allan D. *Induction Immunosuppression*. Transplantation 2006;82:593-602.

6. Greenberg A. *Primer on Kidney Diseases*. 5ta edición. Editorial Elsevier, Filadelfia, 2009, pp 534-542.
7. Ramirez C Marino I. *The role of basiliximab induction therapy in organ transplantation*. Expert Opin Biol Ther 2007;7:137-148.
8. Mottershead M Neuberger J. *Daclizumab*. Expert Opin Biol Ther 2007;7:1583-1596.
9. Mitchell H Rajab A. *The use of basiliximab in solid organ transplantation*. Expert Opin Pharmacother 2002;3:1657-1663.
10. Campara M Tzvetanov I Oberholzer J. *Interleukin-2 receptor blockade with humanized monoclonal antibody for solid organ transplantation*. Expert Opin Biol Ther 2010;10:959-969.
11. Webster A Playford G Higgins G Chapman J y Craig J. *Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials*. Transplantation 2004;77:166-176.
12. Keown P Balshaw R Khorasheh S Chong M Marra C Kalo Z *et al.*: *Meta-analysis of basiliximab for immunoprophylaxis in renal transplantation*. Biodrugs 2003;17:271-279.
13. Vincenti 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;338:161-165.
14. Adu D Cockwell P Ives N Shaw J Wheatley K. *Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials*. BMJ 2003;326:789-794.
15. Swan Suzanne Olyaei A Domenic A Sica Syllabus. *Clinical Pharmacology for the Nephrologist*. NephSAP 2010;9:220-271.
16. Denton M Magee C Sayegh M. *Immunosuppressive strategies in transplantation*. Lancet 1999;353:1083-1091.
17. Feehally J Floege J Johnson R *Comprehensive Clinical Nephrology 3ra edición*. Ed Mosby, Filadelfia, 2007, pp. 1035-1047.
18. Grego K Arnol M Bren A Kmetec A Tomaz'ic' J y Kandusl A. *Basiliximab versus daclizumab combined with triple immunosuppression in deceased donor renal graft recipients*. Transplant Proc 2007;39:3093-3097.
19. Nair M Nampoory M Johny K *et al.* *Induction immunosuppression with interleukin-2 receptor antibodies (basiliximab and daclizumab) in renal transplant recipients*. Transplant Proc 2001;33:2767-2769.
20. Minzhuan L Ming A y Zhao M. *Two-dose basiliximab compared with two dose daclizumab in renal transplantation: a clinical study*. Clin Transplant 2006;20:325-329.
21. Wein. *Campbell-Walsh Urology*, 9th ed. Saunders, 2007. Versión digital.
22. El-Amm J y Gruber S. *The significance of subclinical rejection*. Clin Transplant 2009;23:150-156.
23. Nankivell B y Alexander S. *Rejection of the Kidney Allograft*. N Engl J Med 2010;363:1451-1462.
24. Maddens M Imam K Ashkar A. *Hypertension in the Elderly*. Prim Care Clin Office Pract 2005;32:723-753.
25. Yabu J y Vincenti F. *Kidney Transplantation: The Ideal Immunosuppression Regimen*. Advances in Chronic Kidney Disease 2009;16:226-233.
26. Morales J Campistol J Hernández D. *Evidencias en la inmunosupresión de mantenimiento: evitar la nefropatía crónica del injerto y disminuir el riesgo cardiovascular*. Nefrología 2009;29:10-17.