

Características de la inmunosupresión del receptor de trasplante renal de donante vivo

Immunosuppression in the living donor renal allograft recipient

Julio Pascual Santos

Médico, Jefe de Servicio, Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, Barcelona, España

María José Pérez Sáez, Médica, Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, Barcelona, España

Marta Crespo Barrio, Médica, Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, Barcelona, España

Marisa Mir Fontana, Médica, Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, Barcelona, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/128768

Recepción: 26/1/2013 - Aprobación: 25/2/2013
Primera edición, www.siicsalud.com: 5/4/2013
Segunda edición, ampliada y corregida: 21/11/2013

Enviar correspondencia a: Julio Pascual Santos, Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, 08003, Barcelona, España
julpascual@gmail.com

➤ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

Living donor kidney transplantation allows better individualization of immunosuppression based on clinical and immunological criteria. It allows for the administration of immunosuppressive drugs days before transplantation, for better acute rejection prevention in high immunological risk cases. However, given the lack of relevant evidence, preemptive immunosuppression is not recommended in all recipients. In HLA-identical pairs, a tacrolimus-mycophenolic acid regimen is recommended. Tacrolimus withdrawal after 6 months may be advisable. In all non-HLA-identical recipients, basiliximab induction is recommended, with the exception of high immunological risk patients, in whom thymoglobulin is a better option. The use of a kidney from an expanded criteria donor implies a reduction in tacrolimus exposure from the outset, to optimize kidney graft function. In general, and depending on immunological risk, steroid withdrawal after the first 3 to 6 months is suggested. ABO-incompatible and living donor kidney transplantation with preformed donor specific antibodies in the recipient is feasible after specific desensitization techniques, such as plasmapheresis or immunoabsorption, intravenous gammaglobulin administration or rituximab, followed by strong conventional immunosuppression.

Key words: donor living kidney transplantation, kidney transplantation, immunosuppression, immunosuppression protocol, induction therapy

Resumen

El trasplante renal de donante vivo permite una mejor individualización de la inmunosupresión sobre la base de criterios clínicos e inmunológicos. Por ejemplo, permite la administración de agentes inmunosupresores días antes del trasplante y prevenir así mejor el rechazo agudo en los casos en los que el riesgo inmunológico lo requiera. Dada la escasa evidencia al respecto, no se recomienda la inmunosupresión previa al trasplante de manera indiscriminada en todos los receptores. En los receptores HLA idénticos relacionados con su donante, se recomienda iniciar la pauta con tacrolimus y un derivado de ácido micofenólico y valorar la suspensión de tacrolimus a partir del sexto mes postrasplante. En las parejas no HLA-identicas, se recomienda inducción con basiliximab, excepto en aquellos de alto riesgo inmunológico, en los que se aconseja timoglobulina. La utilización de un riñón procedente de un donante con criterios expandidos requiere reducir la dosis habitual de tacrolimus para optimizar la función renal. En general, y dependiendo del riesgo inmunológico, se recomienda la suspensión de los esteroides a partir del tercero al sexto mes postrasplante. El trasplante renal de donante vivo con anticuerpos específicos de donante preformados o ABO-incompatible es posible mediante la realización de técnicas de desensibilización como la plasmaféresis o la inmunoabsorción específica, así como la administración de gammaglobulina o rituximab, además de la inmunosupresión convencional.

Palabras clave: trasplante renal de donante vivo, trasplante renal, inmunosupresión, esquema inmunosupresor, terapia de inducción

Introducción

El trasplante renal con donante vivo (TRDV) es la mejor opción terapéutica para los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. Las ventajas añadidas al trasplante de donante cadavérico se fundamentan principalmente en: a) la exquisita selección del donante, b) la rigurosa búsqueda e identificación de la comorbilidad del receptor, c) la minimización del tiempo de isquemia fría que permite una cirugía programada y d) la posibilidad de una inmunosupresión anticipada, días antes del TRDV, de acuerdo con las características biológicas de la pareja donante-receptor.¹ A pesar de todo, estos pacientes no están exentos de disfunciones inmunológicas tempranas, aun en las mejores condiciones iniciales, y están expuestos a los efectos de la disfunción crónica del injerto y la pérdida de función renal a más largo plazo. Con estas premisas, la inmunosupresión que reciben estos pacientes debería individualizarse con la intención de optimizar los resultados, si bien no existen demasiados datos sobre la mejor estrategia terapéutica a seguir.

En esta revisión nos centraremos en proporcionar la información disponible, basada en las mejores evidencias

y en la opinión de expertos, de la mejor inmunosupresión inicial y de mantenimiento en pacientes con TRDV a partir de las siguientes situaciones clínicas: 1) donante-receptor HLA idénticos, 2) donante-receptor HLA no idénticos, 3) donante de vivo con anomalías médicas (donante expandido), 4) receptor con alto riesgo inmunológico, 5) donante-receptor ABO incompatible.

Donante-receptor HLA idénticos *Gemelos univitelinos*

Aunque excepcional en la práctica, constituye la situación ideal desde el punto de vista de la necesidad de inmunosupresión farmacológica, que es mínima. Las pautas en este contexto varían desde la ausencia total de inmunosupresión hasta pautas más convencionales, y minimización temprana.

Cuando se revisa la experiencia clínica, este tipo de receptores recibe más inmunosupresión de la teóricamente necesaria,² en muchas ocasiones mantenida en el tiempo por la existencia de dudas acerca de si los gemelos son monocigotos o no; en este caso, estudios genéticos para

determinar esta situación pueden ayudar para la suspensión de inmunosupresión.³

La pauta recomendada en estos casos es: a) una dosis de esteroides perioperatoria (125/250 mg intravenosos [IV]), b) continuar con esteroides sólo durante una semana (0.25 mg/kg/día), c) micofenolato mofetil (MMF) (1 g cada 12 horas) o micofenolato sódico (MFS) (720 mg cada 12 horas), 8-12 semanas, minimizando la dosis hasta finalmente suspenderla.

Relacionados, HLA-idénticos pero no gemelos univitelinos

Menos del 5% de los TRDV corresponden a este perfil.^{4,5} En estos casos, la pauta recomendada es: a) una dosis de esteroides perioperatoria (125/250 mg IV), b) continuar con esteroides sólo durante una semana (0.25 mg/kg/día), c) dosis baja de tacrolimus (0.05 mg/kg/día, niveles 4-6 ng/ml) comenzando el día +1 del TRDV y manteniéndola 6 meses, d) MMF (1 g cada 12 horas o MFS (720 mg cada 12 horas) desde el día +1 postrasplante.

A partir de los seis meses se puede suspender el tacrolimus y quedar sólo con MMF/MFS a más largo plazo para evitar la toxicidad crónica por inhibidores de la calcineurina. La supresión de la producción de IL-10 y la ausencia de maduración de las células dendríticas en pacientes que sólo reciben el fármaco antiproliferativo (MMF/MFS) apoyan esta estrategia.⁶

Otra alternativa podría ser administrar dosis bajas de un inhibidor de mTOR (sirolimús o everolimus, desde el día 1-2 postrasplante, niveles de 3-8 ng/ml), en lugar de MMF/MFS, aunque existe menos experiencia al respecto. Parece que el hecho de ser TRDV en comparación con trasplante renal de donante cadavérico, se asocia con mejores resultados con el empleo de un inhibidor de mTOR.⁷

En todos estos casos no es necesario administrar anticuerpos monoclonales (antiCD25) o policlonales, salvo en caso de que haya elevado riesgo inmunológico (se han descrito casos de rechazo agudo mediado por anticuerpos en hermanos HLA idénticos atribuidos a antígenos menores de histocompatibilidad⁸) u otras situaciones clínicas desfavorables, como se comentará más adelante.

Donante-receptor HLA no idénticos de bajo riesgo inmunológico

Aunque no haya compatibilidad HLA completa para antígenos mayores entre donante y receptor, algunos pacientes pueden compartir un haplotipo HLA (*locus* A, B y DR) en los casos de estar relacionados genéticamente con su donante (entre hermanos o entre padres e hijos). En esta circunstancia, una moderada inmunosupresión puede ser válida, salvo en situaciones de mayor riesgo inmunológico. Grupos con alta experiencia en TRDV como los japoneses, han publicado series en las que compararon TRDV emparentado con TRDV no relacionado, y que recibieron en ambos casos la misma terapia inmunosupresora, y encontraron resultados similares en cuanto a porcentaje de rechazo agudo.⁹

En nuestro programa de trasplante definimos como receptor de bajo riesgo inmunológico aquel que: 1) no tiene anticuerpos específicos de donante (*single antigen* o estudio de antígeno aislado por técnicas de fase sólida negativo para los antígenos del donante); primer o segundo trasplante con PRA histórico < 50% y últimos 2 años < 20%; 3) si es el segundo trasplante, pérdida del primer injerto por causa no inmunológica.

Ante esta situación, la pauta recomendada es la siguiente: a) inducción con basiliximab en dosis de 20 mg

Tabla 1. Tipos de trasplante renal de donante vivo según las características de la pareja donante-receptor.

- **Donante-receptor HLA idénticos**
 - Gemelos univitelinos
 - Relacionados, HLA-idénticos pero no gemelos univitelinos
- **Donante-receptor con HLA no idénticos de bajo riesgo inmunológico**
- **Donante vivo con anomalías médicas aisladas (donante vivo con criterios expandidos)**
- **Receptor con alto riesgo inmunológico**
 - Sin anticuerpos específicos de donante
 - Con anticuerpos específicos de donante
 - Con crossmatch negativo (mediante técnicas de citotoxicidad y citometría de flujo)
 - Con crossmatch positivo (citotoxicidad o citometría de flujo)
- **Donante-receptor ABO incompatible**

los días 0 y 4 del trasplante renal, esta inducción se asocia a un descenso significativo de la incidencia de rechazo agudo, ¹⁰⁻¹² e incluso de mejoría en la supervivencia a corto plazo;¹¹ b) corticoides iniciales: 250 mg IV intraoperatorios y luego 0.25 mg/kg/día durante dos semanas y reducción gradual posterior para valorar su suspensión a partir del tercer mes; c) tacrolimus (0.15 mg/kg/día, niveles 4-7 ng/ml), comenzando el día 1 postrasplante y manteniéndolo indefinidamente, en los primeros tres meses, cerca del nivel de 7 ng/ml, para disminuirlo posteriormente; d) MMF (2 g) o MFS (1.44 g) en dosis única previa al trasplante. Posteriormente, se mantendrá la misma dosis las primeras 2 a 4 semanas y se disminuirá a MMF 1 g/día o MFS 720 mg/día a partir de entonces.

Alternativamente al empleo de basiliximab, la inducción podría realizarse con 3-5 días de anticuerpos policlonales (timoglobulina) en dosis de 1 mg/kg/día, pauta asociada con una baja de tasa de rechazo agudo sin un incremento de los costos ni de complicaciones postrasplante.¹³ Esta pauta permite la suspensión temprana de los esteroides tras la primera semana. Una actitud similar pudiera llevarse a cabo también cuando el donante presente anomalías médicas aisladas o criterios de donante vivo expandido (añoso, hipertensión arterial, obesidad, albuminuria, síndrome metabólico, etc.) como veremos a continuación. La inducción con alemtuzumab se asocia más con la pérdida temprana del injerto que la inducción con basiliximab.¹⁴ En los pacientes en los que se lleva a cabo un retiro temprano de los esteroides, el empleo de alemtuzumab se asocia con mayor tasa de rechazo a largo plazo que la terapia de inducción convencional.¹⁵

Se debe valorar la conversión de tacrolimus a un inhibidor de mTOR (sirolimús o everolimus) entre el cuarto y el sexto mes postrasplante en una situación clínica y analítica estable caracterizada por: ausencia de rechazo agudo; filtrado glomerular (estimado mediante MDRD) > 40 ml/min, estable o en mejoría; proteinuria < 300 mg/24 horas; sin anticuerpos anti-HLA de clase I o de clase II (*screening* con técnicas de fase sólida negativo). Esto eliminaría la nefrotoxicidad asociada con los inhibidores de la calcineurina.¹⁶

Donante vivo con anomalías médicas aisladas (donante vivo con criterios expandidos)

Esta circunstancia se produce cuando el donante presenta alguna alteración médica aislada que pueda complicar la evolución a largo plazo (edad avanzada, hipertensión arterial, obesidad, microhematuria, nefrolitiasis, síndrome metabólico o un filtrado glomerular reducido pero compatible con un TRDV). Estudios observaciona-

les y revisiones sistemáticas con este tipo de donantes no han demostrado mayor riesgo de insuficiencia renal crónica para el donante y el receptor que en la población general.^{17,18} Los resultados del TRDV con criterio expandido son similares al trasplante de donante cadavérico 15-20 años más joven, siendo la opción de elección para receptores mayores.¹⁹

De manera general, estos pacientes deberían recibir inducción con basiliximab o anticuerpos policlonales (timoglobulina), introducción tardía de tacrolimus o dosis bajas desde el inicio, un antiproliferativo en dosis plenas y eventualmente realizar una conversión de tacrolimus a un inhibidor de mTOR a partir del cuarto al sexto mes postrasplante, cuando la situación clínica lo permita.

La pauta recomendada para estos pacientes es como sigue: a) esteroides perioperatorios 250 mg IV el día de la intervención y luego 0.25 mg/kg/día durante dos semanas y reducción posterior hasta valorar suspensión el tercer mes postrasplante; b) inducción con basiliximab 20 mg los días 0 y 4 postrasplante o bien timoglobulina 3-5 dosis de 1 mg/kg/día comenzando el día del TRDV; c) tacrolimus, introducción tardía el cuarto o quinto día postrasplante, en dosis de 0.1 mg/kg/día (niveles 4-8 ng/ml) cuando se use timoglobulina o esta misma dosis desde el inicio cuando se use basiliximab; d) MMF 2 g/día o MFS 1 440 mg/día durante las primeras 2-4 semanas y posteriormente MMF 1 g/día o MFS 720 mg/día; e) en casos seleccionados, podría recomendarse al tercer mes la conversión de tacrolimus por sirolimús o everolimus para mantener niveles de 5-8 ng/ml durante el primer año postrasplante y de 3-7 ng/ml posteriormente.

Receptor con alto riesgo inmunológico Sin anticuerpos específicos de donante

Esta situación se presenta en casos de pacientes con una alta tasa de anticuerpos preformados anti-HLA (PARA > 50%), retrasplante, pérdida de injerto previo por disfunción inmunológica en el primer año postrasplante o disfunción inmunológica tardía (pérdida por rechazo humoral crónico) y *crossmatch* históricos positivos.²⁰ En estos enfermos debería administrarse una inmunosupresión similar a la de aquellos pacientes de riesgo inmunológico que reciben un trasplante renal con donante fallecido.²⁰⁻²²

En esta situación, la pauta recomendada es: a) corticoides: 250/500 mg IV perioperatorios; posteriormente 0.25 mg/kg/día durante el primer mes, y reducción posterior hasta alcanzar la dosis de prednisona de 5-7.5 mg/día al sexto mes postrasplante, eventualmente se podría valorar en ese momento, de forma individualizada y monitorizando la existencia de anticuerpos específicos de donante, el retiro de los esteroides, especialmente en aquellos pacientes que no hayan sufrido disfunción inmunológica; b) inducción con timoglobulina: 5 dosis de 1-1.25 mg/kg/día; c) tacrolimus en dosis de 0.2 mg/kg/día desde el primer día del trasplante para mantener niveles de 8-12 ng/ml durante los primeros seis meses, y posteriormente, mientras la situación clínica lo permita, mantener niveles de 4-7 ng/ml; d) MMF 2 g/día o MFS 1 440 mg/día con ajuste de dosis según la tolerancia.

Un esquema alternativo podría ser: a) corticoides: 250/500 mg IV perioperatorios; posteriormente 0.25 mg/kg/día durante el primer mes, y reducción posterior hasta alcanzar la dosis de prednisona de 5-7.5 mg/día al sexto mes postrasplante; b) inducción con timoglobulina en 5 dosis de 1-1.25 mg/kg/día; c) tacrolimus en dosis de 0.2 mg/kg/día desde el día del trasplante para mantener niveles de 8-12 ng/ml hasta la introducción de sirolimús o evero-

limus al cuarto día postrasplante. A partir de este momento se mantendrán niveles de tacrolimus de 4-7 ng/ml; d) sirolimús o everolimus desde el cuarto día postrasplante, niveles de 4-7 ng/ml.

En estos pacientes se debe evitar el empleo de donantes con anomalías médicas aisladas (aunque en estos casos un donante genéticamente relacionado, y por tanto con elevada compatibilidad HLA, incluso expandido, puede ser una opción excelente). Asimismo, ante la sospecha de disfunción inmunológica debería realizarse una biopsia del injerto y, en función de los hallazgos histológicos, valorar la conveniencia de aumentar las dosis de mantenimiento de los inmunosupresores.

Con anticuerpos específicos de donante

Los pacientes que presentan anticuerpos específicos de donante en el estudio con técnicas de fase sólida (*single antigen* por Luminex o citometría de flujo sobre partículas o ELISA) se pueden dividir en dos grupos:

Con *crossmatch* negativo (mediante técnicas de citotoxicidad y citometría de flujo). Se puede aplicar el mismo protocolo previo pero valorando el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en dosis de 1 g/kg, 4-6 semanas previas hasta reducir la tasa de anticuerpos, junto con una dosis semejante en el momento del implante y manteniendo niveles de tacrolimus 10-12 ng/ml los primeros tres meses y posteriormente 8-10 ng/ml.

Con *crossmatch* positivo (citotoxicidad o citometría de flujo). En estos pacientes se debe llevar a cabo una pauta de desensibilización consistente en: pretrasplante: ciclo de plasmaféresis, inmunoglobulina IV 100 mg/kg tras cada recambio plasmático y valorar administrar 0.5-1 g/kg en el momento del trasplante y rituximab; postrasplante: ciclo de plasmaféresis, inmunoglobulina IV 100 mg/kg tras cada recambio plasmático, timoglobulina, tacrolimus, mifeprenolato y esteroides.

Donante-receptor ABO incompatible (ABOi)

En este caso, es de suma importancia determinar el riesgo inmunológico de la pareja donante-receptor analizando el título de isoaglutininas, la sensibilización HLA (PRA tanto por citotoxicidad mediada por complemento como por citometría de flujo o Luminex) y la prueba cruzada específica de donante (CD3 y CD20 por citometría de flujo). La intensidad de la expresión antigénica es variable y muy importante, ya que puede explicar por qué algunos pacientes presentan un rechazo humoral con títulos bajos de isoaglutininas y, por el contrario, no lo hacen otros con títulos más altos.²³ Los títulos basales de anticuerpos y los títulos postrasplante tienen un bajo poder predictivo de aparición de rechazo agudo mediado por anticuerpos.²⁴

La eliminación o al menos la disminución significativa de isoaglutininas es necesaria ante cualquier donante ABOi, excepto en receptores con títulos < 1:8.²⁵⁻²⁸ La terapia ablativa de células B, esencial para algunos grupos (mejor con rituximab que con esplenectomía),²⁵⁻²⁷ no lo es para otros,²⁷ aunque parece relacionarse con una menor incidencia de rechazo humoral crónico.

La pauta recomendada es: a) corticoides: 250/500 mg IV perioperatorios; posteriormente 0.25 mg/kg/día durante el primer mes, y reducción posterior hasta alcanzar la dosis de prednisona de 5-7.5 mg/día al sexto mes postrasplante; b) tratamiento antilinfocitario de inducción según el riesgo inmunológico previo (retrasplante o sensibilización): basiliximab si el riesgo es normal o bajo, timoglobulina si los niveles de PARA > 50%; c) rituximab 375 mg/m² 15-30 días antes del trasplante, dosis única; d) immuno-

adsorción con columnas de carbohidratos específicas (por ejemplo, Glycosorb® ABO; Glycorex, Lund, Suecia), dos volúmenes plasmáticos: 6 sesiones pretrasplante (comenzando el día -7, ritmo diarias/días alternos), si permiten alcanzar títulos de isoaglutininas adecuados (IgG e IgM < 1:8); 3 sesiones postrasplante (días +2, +4, +6); serán precisas más sesiones si se incrementa el título de isoaglutininas; inmunoglobulina inespecífica 500 mg/kg una dosis (día -1); este esquema (grupo de Estocolmo) se está empleando cada vez más, sobre todo en Europa, con excelentes resultados.^{27,28} Si se realizan recambios plasmáticos, es decir plasmaféresis, la secuencia puede ser igual, pero se administrará inmunoglobulina inespecífica 100 mg/kg tras cada sesión. La reposición se realizará con suero y albúmina, excepto la inmediatamente anterior al implante en la que se empleará plasma fresco congelado; e) MMF 2 g/día o MFS 1 440 mg/día desde el día -8 y durante tres meses, reduciendo posteriormente según la tolerancia; f) tacrolimus en dosis de 0.2 mg/kg/día desde tres días antes del trasplante para mantener niveles de

8-12 ng/ml durante los primeros seis meses y, posteriormente, mientras la situación clínica lo permita, mantener niveles de 4-7 ng/ml.

La incidencia de rechazo mediado por anticuerpos después de un trasplante ABOi es baja, < 10%, en especial con esquemas basados en IA específica donde se informan, en algunos centros, incidencias del 0%.^{28,29} El tratamiento del rechazo agudo, además de esteroides y -si Banff grado II-III- timoglobulina, debe hacerse con sesiones de inmuoadsorción o plasmaféresis + inmunoglobulina IV, según el título de isoaglutininas.

Perspectivas futuras

Otras terapias de inducción como el trasplante autólogo de células madre mesenquimales³⁰ o de inducción y mantenimiento con los bloqueantes de la señal de coestimulación (belatacept),³¹ han demostrado sus beneficios frente a la terapia utilizada hasta ahora y descrita en esta revisión, si bien es necesario acumular más experiencia antes de su uso generalizado.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas:

TRDV: trasplante renal con donante vivo; IV: intravenoso; MMF: micofenolato mofetil; MFS: micofenolato sódico; PARA (en inglés) : anticuerpos preformados anti-HLA; ABOi: donante-receptor ABO incompatible

Cómo citar este artículo

Pascual Santos J, Pérez Sáez MJ, Crespo Barrios M, Mir Fontana M. Características de la inmunosupresión del receptor de trasplante renal de donante vivo Salud i Ciencia 20(4):399-403, Mar 2014.

How to cite this article

Pascual Santos J, Pérez Sáez MJ, Crespo Barrios M, Mir Fontana M. Immunosuppression in the living donor renal allograft recipient Salud i Ciencia 20(4):399-403, Mar 2014.

Autoevaluación del artículo

El trasplante renal con donante vivo es la mejor opción terapéutica para los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.

¿Cuál de estas ventajas caracteriza al trasplante renal con donante vivo, en comparación con los procedimientos con donante cadavérico?

A, La minimización del tiempo de isquemia fría; B, La posibilidad de una inmunosupresión anticipada, días antes del trasplante; C, La mejor selección del donante; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/128768

Bibliografía

- Mandelbrot DA, Pavlakis M, Danovitch GM, y col. The medical evaluation of living kidney donors: a survey of US transplant centers. *Am J Transplant* 7:2333-2343, 2007.
- Kessarri N, Mukherjee D, Chandak P, Mamode N. Renal transplantation in identical twins in United States and United Kingdom. *Transplantation* 86(11):1572-1577, 2008.
- St. Clair DM, St. Clair JB, Swainson CP, Bamforth F, Machin GA. Twin zygosity testing for medical purposes. *Am J Med Genet* 77(5):412-4, 1998.
- Walker JK, Alloway RR, Roy-Chaudhury P, y col. A prospective trial of a steroid-free/calcineurin inhibitor minimization regimen in human leukocyte antigen (HLA)-identical live donor renal transplantation. *Transplantation* 87:408-14, 2009.
- Van de Wetering J, Gerrits JH, Van Besouw NM, Ijzermans JN, Weimar W. Successful tapering of immunosuppression to low-dose monotherapy steroids after living-related human leukocyte antigen-identical renal transplantation. *Transplantation* 87:740-744, 2009.
- Gerrits JH, Van de Wetering J, Weimar W, Van Besouw NM. T-cell reactivity during tapering of immunosuppression to low-dose monotherapy prednisolone in HLA-identical living-related renal transplant recipients. *Transplantation* 87:907-914, 2009.
- Garrouste C, Kamar N, Guilbeau-Frugier C, y col. Long-term results of conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in 150 maintenance kidney transplant patients. *Exp Clin Transplant* 10(2):110-8, 2012.
- Grafft CA, Cornell LD, Gloor JM, et al. *Nephrol Dial Transplant* 25(1):307-10, 2010.
- Ishikawa N, Yagisawa T, Sakuma Y, y cols. Kidney transplantation of living unrelated donor-recipient combinations. *Transplant Proc* 44(1):254-6, 2012.
- Gralla J, Wiseman AC. The Impact of IL2ra Induction Therapy in Kidney Transplantation Using Tacrolimus- and Mycophenolate-Based Immunosuppression. *Transplantation* 90(6):639-644, 2010.
- Lim WH, Chang SH, Chadban SJ, y col. Interleukin-2 receptor antibody reduces rejection rates and graft loss in live-donor kidney transplant recipients. *Transplantation* 88(10):1208-1213, 2009.
- Sheashaa HA, Bakr MA, Rashad RH, Ismail AM, Sobh MA, Ghoneim MA. Ten-year follow-up of basiliximab induction therapy for live-donor kidney transplant: a prospective randomized controlled study. *Exp Clin Transplant* 9(4):247-51, 2011.
- Martin ST, Roberts KL, Malek SK, y col. Induction treatment with rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplant recipients with planned early steroid withdrawal. *Pharmacotherapy* 31(6):566-73, 2011.
- Sampaio MS, Kadiyala A, Gill J, Bunnapradist S. Alemtuzumab versus interleukin-2 receptor antibodies induction in living donor kidney transplantation. *Transplantation* 88(7):904-910, 2009.
- Hanaway MJ, Woodle ES, Mulgaonkar S, y col., for the INTAC Study Group. Alemtuzumab induction in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 364(20):1909-19, 2011.
- Budde K, Becker T, Arns W y col., ZEUS Study Investigators. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de novo kidney transplants: An open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 377:837-847, 2011.
- Ibrahim HN, Foley R, Tan L, y col. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* 360:459-469, 2009.
- Young A, Storsley L, Garg AX, y col. Health outcomes for living kidney donors with isolated medical abnormalities: a systematic review. *Am J Transplant* 8:1878-1890, 2008.
- Berger JC, Muzaale AD, James N, y col. Living kidney donors ages 70 and older: recipient and donor outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 6(12):2887-93, 2011.
- European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part 2). *Nephrol Dial Transplant* 17(Suppl. 4):8-11, 2002.
- Klem P, Cooper JE, Weiss AS, y col. Reduced

dose rabbit anti-thymocyte globulin induction for prevention of acute rejection in high-risk kidney transplant recipients. *Transplantation* 88:891-896, 2009.

22. Padiyar A, Augustine JJ, Hricik DE. Induction antibody therapy in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 54:935-944, 2009.

23. Rydberg L, Skogsberg U, Molne J. ABO antigen expression in graft tissue: is titration against donor erythrocytes relevant? *Transplantation* 84:S10-S12, 2007.

24. Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, y col. ABO antibody titer and risk of antibody mediated rejection in ABO incompatible renal transplantation. *Am J Transplant* 10:1247-53, 2010.

25. Tanabe K, Ishida H, Shimizu T, y col. Evaluation

of two different preconditioning regimens for ABO-incompatible living kidney donor transplantation. A comparison of splenectomy vs. rituximab-treated non-splenectomy preconditioning regimens. *Contrib Nephrol* 162:61-74, 2009.

26. Wilpert J, Fischer KG, Pisarski P, y col. Long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation based on antigen-specific desensitization. An observational comparative analysis. *Nephrol Dial Transplant* 25(11):3778-86, 2010.

27. Oppenheimer F, Revuelta I, Serra N, y col. ABO incompatible living donor kidney transplantation: a dream come true. Experience of Hospital Clínic of Barcelona. *Nefrología* 30(1):54-63, 2010.

28. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Berg U, Tyden G. ABO-incompatible kidney transplantation

using antigen-specific immunoabsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 85:1745-54, 2008.

29. Montgomery RA, Locke JE, King KE, y col. ABO incompatible renal transplantation: a paradigm ready for broad implementation. *Transplantation* 87(8):1246-1255, 2009.

30. Jianming T, Weizhen W, Xiumin X, y col. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants. *JAMA* 37(11):1169-77, 2012.

31. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, y col. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 12(1):210-7, 2012.

Curriculum Vitae abreviado del autor



Julio Pascual Santos. Jefe del Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital del Mar de Barcelona; Profesor Asociado, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España. Doctor en Medicina con Premio Extraordinario. Coordinador, Grupo de Trasplante, Sociedad Española de Nefrología; editor-in-chief, revista *Transplantation Reviews*. Autor de más de 750 comunicaciones a Congresos Nacionales e Internacionales de la especialidad y de más de 80 monografías o capítulos de libros y 280 trabajos en revistas de impacto.