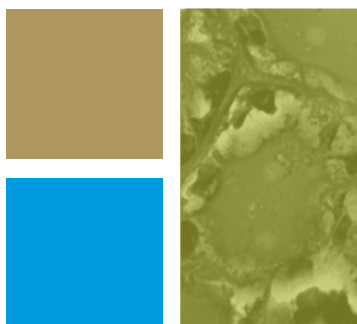
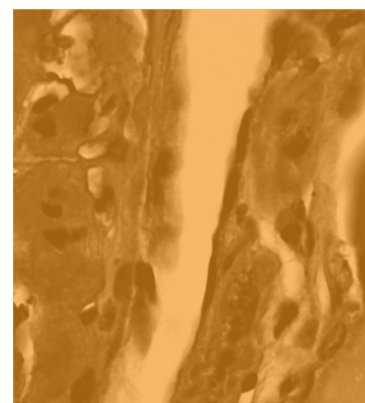
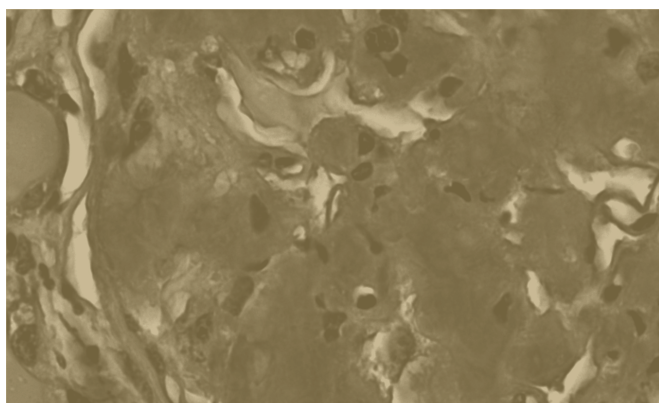
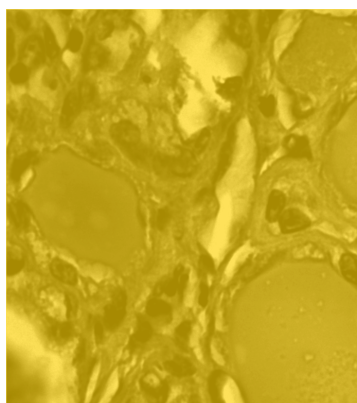
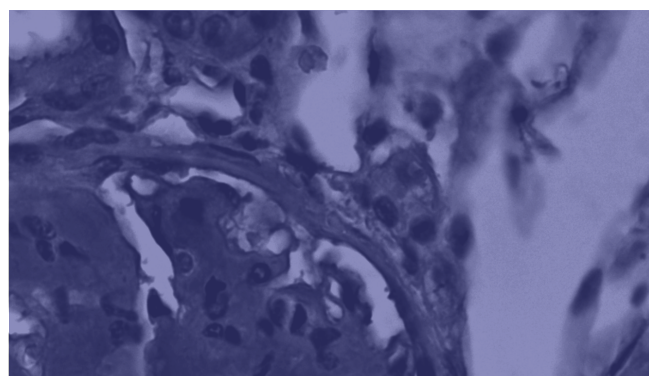
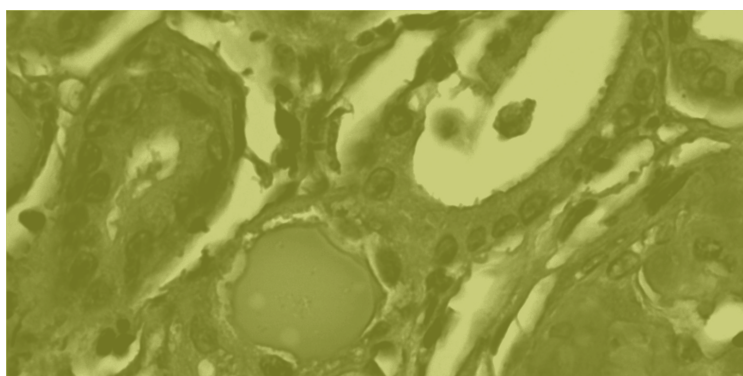


Metabolismo Óseo Mineral

NUEVAS PERSPECTIVAS Y RESULTADOS EN NEFROLOGÍA



**ACTUALIZACIÓN DE LAS
INDICACIONES DE TRATAMIENTO
CON SUERO ANTILINFOCITARIO
EN LA INDUCCIÓN DEL
TRASPLANTE RENAL**

■ Dr. Fritz Diekmann
Dra. Anna Vila

Más allá del control del fósforo¹⁻⁷

El principio activo de Renvela®, el carbonato de sevelámero, **no se absorbe⁸ ni se acumula⁹**, ofreciendo un control del fosfato en sangre eficaz y seguro para pacientes en diferentes fases de la enfermedad renal.¹⁻⁶



Renvela®, tu aliado de confianza.
carbonato de sevelámero



Ver Ficha Técnica

1. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int.* 2005;68(4):1815-242. **2.** Delmez J, Block G, Robertson J, et al. A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2007;68(6):386-91. **3.** Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. Effect of Phosphate Binders on Serum Inflammatory Profile, Soluble CD14, and Endotoxin Levels in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(9):2272-94. **4.** Rastogi A. Sevelamer revisited: pleiotropic effects on endothelial and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2013;7(6):322-42. **5.** Vlassara H, Uribarri J, Cai W, et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(6):934-42. **6.** Floege J, Covic A, Ketteler M, et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int.* 2014;86(3):638-47. **7.** Ficha técnica de RENVELA®. Diciembre 2018. **8.** Plone MA, Petersen JS, Rosenbaum DP, et al. Sevelamer, a phosphate-binding polymer, is a non-absorbed compound. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(7):517-239. **9.** Frazão JM, Adragão T. Non-calcium-containing phosphate binders: comparing efficacy, safety, and other clinical effects. *Nephron Clin Pract.* 2012;120 (2):c108-19.

Metabolismo Óseo Mineral

NUEVAS PERSPECTIVAS Y RESULTADOS EN NEFROLOGÍA

Monografías coordinadas por:

Dr. Jordi Bover Sanjuán

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona).

Actualización de las indicaciones de tratamiento con suero antilinfocitario en la inducción del trasplante renal

Dr. Fritz Diekmann

Dra. Anna Vila

Índice

Introducción.....	5
Terapias de inducción en el trasplante renal.....	7
El receptor de alto riesgo inmunológico	7
El trasplante de riesgo nefrológico	9
Las pautas de mantenimiento libres de esteroides.....	10
La prevención de la recurrencia de la enfermedad de base renal.....	12
Trasplante renal y riesgo óseo	12
Conclusiones.....	15
Puntos clave	16
Bibliografía.....	17



Actualización de las indicaciones de tratamiento con suero antilinfocitario en la inducción del trasplante renal

■ **Dr. Fritz Diekmann¹, Dra. Anna Vila²**

¹Unidad de Trasplante Renal y Pancreático. Hospital Clínic. Barcelona. ²Unidad de Trasplante Renal y Pancreático. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Correspondencia:

Dra. Anna Vila

E-mail: annavilas.germanstrias@gencat.cat

Resumen

El trasplante renal, en vez de convertirse en un procedimiento cada vez más sencillo, aumenta constantemente de complejidad. A las muy restrictivas indicaciones iniciales de trasplante, hemos ido sumando retos técnicos cada vez mayores, ya no solo quirúrgicos sino, también y principalmente, inmunológicos. Realizamos terceros y cuartos retrasplantes en pacientes con importantes comorbilidades y que, además, requieren tratamientos muy agresivos con el fin de tolerar el injerto. Al mismo tiempo, utilizamos órganos de criterios cada vez más expandidos, consiguiendo con ellos buenos resultados: función renal estable y suficiente para el receptor, lo que le permite beneficiarse de una mejoría en su calidad de vida y en su supervivencia.

Para conseguir superar estos retos, hemos contado con diversas herramientas: el conocimiento cada vez mayor del sistema inmunológico, nuevos fármacos inmunosupresores, nuevas herramientas diagnósticas y mayor evidencia científica. Todo ello nos ha llevado a promover la individualización de la terapia en nuestros pacientes. Así, buscamos la combinación de fármacos más adecuada para un determinado perfil de paciente, que nos permita soslayar los riesgos, evitar las complicaciones y prolongar la supervivencia del injerto y del receptor. En esta monografía hacemos una revisión de las posibles indicaciones del suero antilinfocitario (SAL) en la etapa de inducción del trasplante.



Introducción

El trasplante renal se considera la mejor opción terapéutica de la insuficiencia renal crónica¹. España, con una tasa de donación de 40,2 por millón de población (pmp) y una tasa de trasplante renal de 62,3 pmp en el año 2021, lidera a nivel mundial la actividad de donación y trasplante renal².

A pesar del incremento constante de la actividad trasplantadora, seguimos teniendo escasez de órganos para trasplantar a todos nuestros pacientes en lista de espera. Esto se debe fundamentalmente a dos razones: la ampliación de los criterios de aceptación para los receptores y, por otro lado, al aumento de la proporción de pacientes candidatos a un retrasplante. Podemos decir, por tanto, que ha aumentado la complejidad de nuestros pacientes en lista, y con ello, la complejidad de los trasplantes realizados.

La ampliación de las indicaciones de trasplante renal ha conducido a que, en el año 2021, un 12,4% de los pacientes que se incluyeron en lista de espera en Cataluña tuvieran más de 75 años, y la edad media de los pacientes en lista fuera de 58,9 años³. Este envejecimiento progresivo de la población candidata a trasplante implica mayor riesgo quirúrgico asociado a la mayor presencia de patología cardiovascular evolucionada.

Otro factor que aumenta el riesgo es la obesidad, la cual está presente entre los potenciales receptores en la misma proporción que lo encontramos entre la población española, cifrada en un 16% en el 2020. Se ha relacionado un índice de masa corporal >30 kg/m² con mayor tasa de complicaciones quirúrgicas, mayor incidencia de rechazo agudo, peor filtrado glomerular y peor supervivencia del injerto⁴.

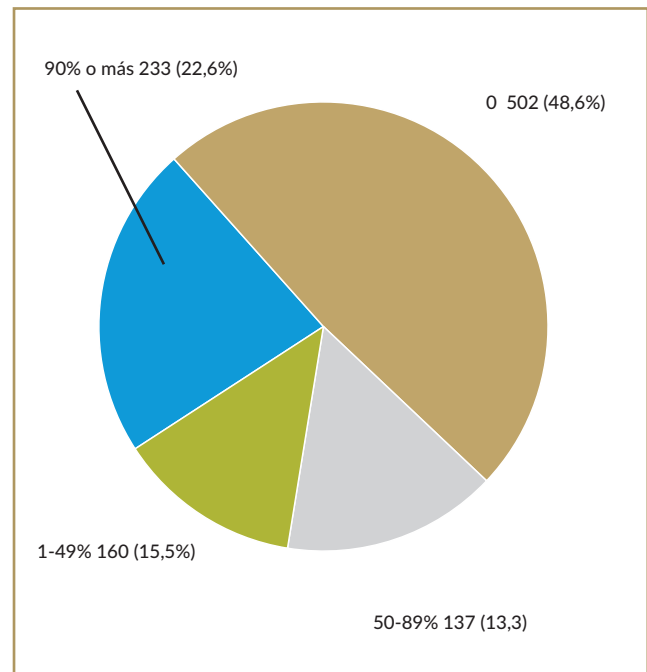
Pero quizás el factor que complica más el manejo de las listas de espera y condiciona de forma más radical las posibilidades de recibir un trasplante es la sensibilización frente antígenos del sistema de histocompatibilidad (antígeno leucocitario humano [HLA]).

Según datos de la Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT), en el año 2021 en Catalunya, un 51,4% de los pacientes incluidos en lista de espera renal tenía algún grado de sensibilización HLA, un 35,9% tenían más de un 50% de Anticuerpos Reactivos frente al Panel (PRA, *panel reactive antibodies*), y un 22,6% entraban en la categoría de altamente

sensibilizados, con un PRA >90%³ (Figura 1). Estos pacientes ven dificultado su acceso al trasplante por la limitación que implica su sensibilización, y así, a pesar de existir programas de priorización especiales para ellos (en España, el programa PATHI, y en Cataluña, el programa HiperCat), tienen tiempos de espera más largos hasta conseguir trasplantarse, además de tener asociada una mayor tasa de rechazo agudo y de pérdida del injerto.

Los pacientes pueden sensibilizarse frente a antígenos HLA por diversos eventos: las gestaciones previas en el caso de las mujeres, las transfusiones de sangre y los trasplantes previos. La cada vez mayor supervivencia de los receptores de un trasplante renal ha generado una mayor proporción de pacientes incluidos en lista con antecedente de un trasplante previo fallido. En Cataluña, esta proporción ha ido aumentando progresivamente, y en el año 2021, un 18,3% de las nuevas inclusiones en lista eran candidatos a retrasplante, y su prevalencia global en la lista para ese mismo año era del 33%³ (Figura 2).

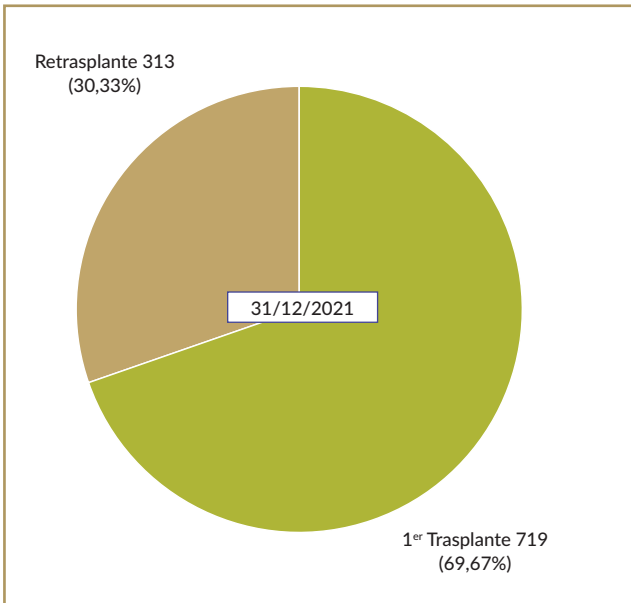
Figura 1. Pacientes sensibilizados frente a antígeno leucocitario humano prevalentes en lista de espera en Cataluña a 31 de diciembre de 2021.



Adaptado de: Registre de Malalts Renals de Catalunya (RMRC). Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT)³.



Figura 2. Pacientes candidatos a retrasplante prevalentes en lista de espera en Cataluña a 31 de diciembre de 2021.

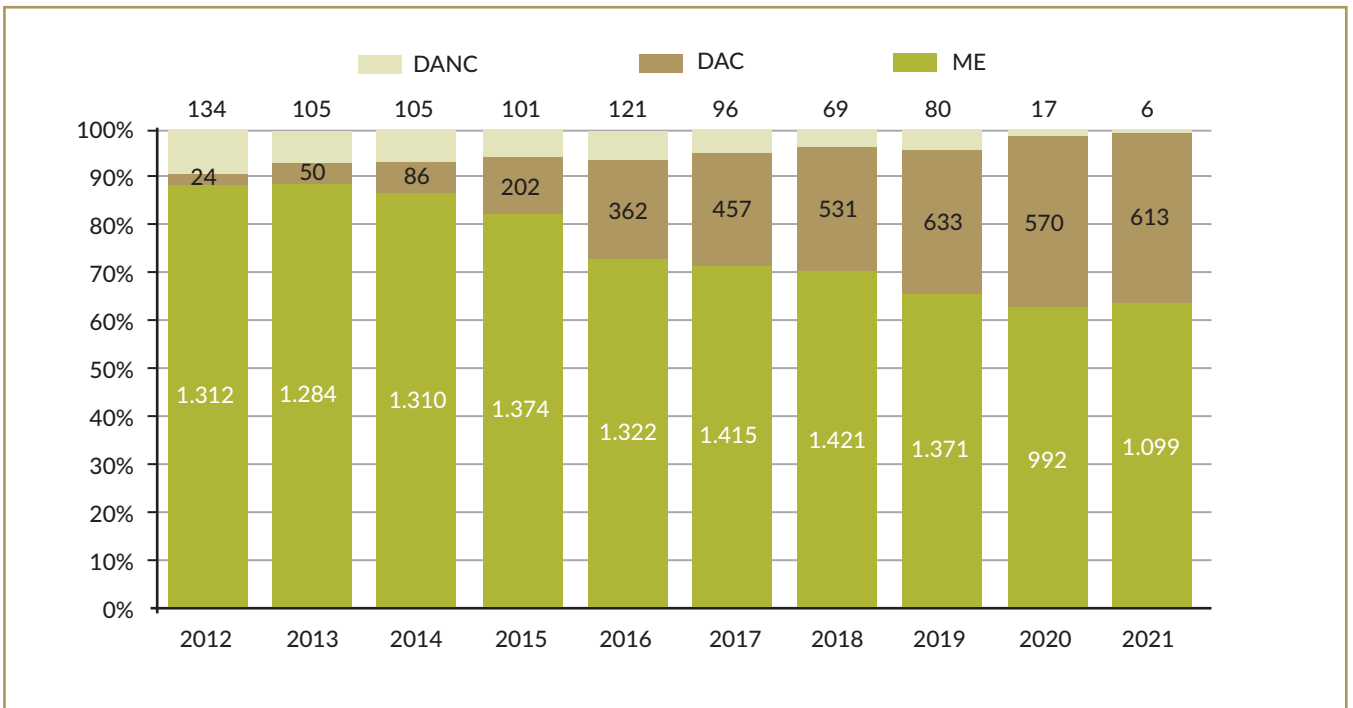


Adaptado de: Registre de Malalts Renals de Catalunya (RMRC). Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT)³.

Otros factores que también han añadido complejidad al trasplante han sido las características de los actuales donantes de riñón. Del mismo modo que se han flexibilizado los requisitos para el receptor candidato a trasplante, hemos ido siendo más tolerantes con las edades avanzadas, los antecedentes médicos y los datos analíticos del potencial donante. Actualmente, en España, un 25% de los donantes tiene más de 70 años. A ello se ha sumado la utilización de donantes fallecidos de muerte cardiaca, tanto donantes en asistolia no controlada (DANC o Maastricht II) como donantes en asistolia controlada (DAC o Maastricht III), que actualmente representan un 0,3 y un 35,6% del total de donaciones efectivas en nuestro entorno², y el número de DAC no para de crecer (Figura 3).

Estos órganos de donantes fallecidos de muerte cardiaca (DAC o DANC) tienen mayor riesgo de disfunción primaria del injerto, y tienen una supervivencia del injerto menor que la de los órganos de donantes en muerte encefálica (78% frente a 84% a

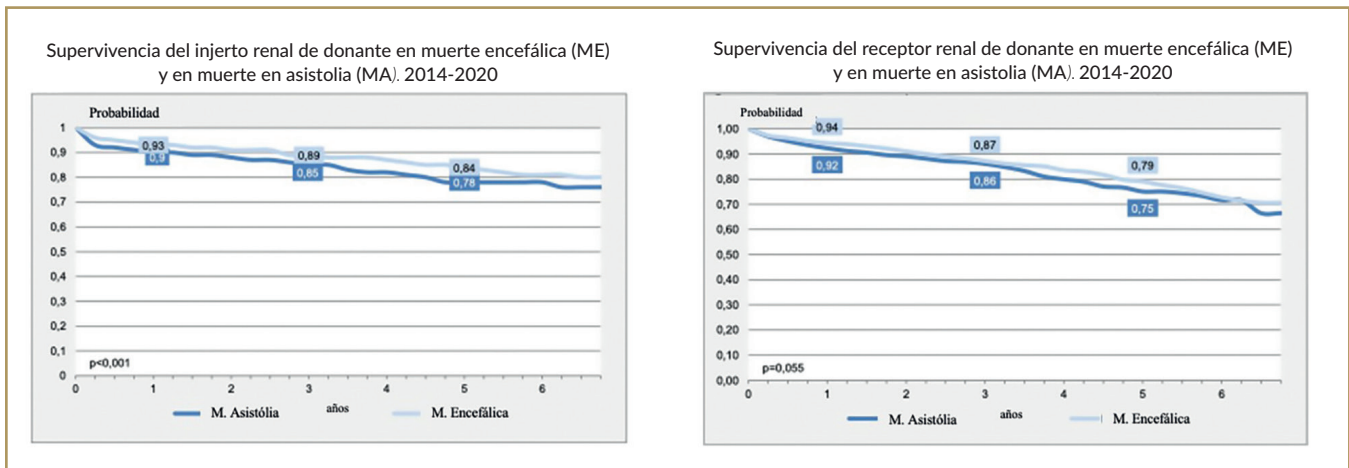
Figura 3. Evolución de la distribución por tipo de donante de los donantes renales (número y porcentaje) en España en el periodo 2012-2021.



DAC: donantes en asistolia controlada; DANC: donantes en asistolia no controlada; ME: muerte encefálica. Fuente: Informe Anual 2021 Donación y Trasplante. ONT².



Figura 4. Supervivencia de paciente e injerto según el tipo de donante en Cataluña 2014-2020.



Fuente: Registre de Malalts Renals de Catalunya (RMRC). Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT)³.

los cinco años) y una tendencia no significativa a una peor supervivencia del receptor (75% frente a 79% a los cinco años) (Figura 4).

Nos encontramos por tanto ante un escenario de mayores riesgos: frente a pacientes quirúrgicamente más complejos, con la necesidad de utilizar pautas inmunosupresoras más agresivas en pacientes más frágiles, y con órganos con mayor riesgo de daño asociado a los criterios expandidos de donación. Atendiendo a este panorama diverso, las pautas de inmunosupresión deben ajustarse de forma exquisita, encontrando el justo equilibrio entre la protección del injerto y la del receptor.

En este artículo, revisamos las posibles pautas de inducción en el trasplante renal y nos centraremos en cuatro indicaciones clínicas concretas:

- El receptor de alto riesgo inmunológico.
- El trasplante de riesgo nefrológico.
- Las pautas de mantenimiento libres de esteroides.
- La prevención de la recurrencia de la enfermedad de base.

Terapias de inducción en el trasplante renal

La terapia de inducción es el conjunto de estrategias terapéuticas iniciadas alrededor del momento quirúrgico del trasplante, que tienen como fin acondicionar

al receptor para conseguir una óptima y rápida recuperación funcional del órgano implantado y mantener el injerto libre de eventos inmunológicos a corto y medio plazo.

Las terapias de inducción suponen una intensificación de la inmunosupresión de base, y habitualmente están constituidas por dos tipos de fármacos: los que posteriormente se utilizarán como terapia de mantenimiento y que en esta fase se administran a dosis más elevadas (glucocorticoides, tacrólimus, micofenolato); y los fármacos propiamente de inducción, que se utilizan de forma puntual para conseguir un bloqueo, intenso pero de duración limitada en el tiempo, de la respuesta inmunológica (anticuerpos dirigidos contra el receptor de la interleucina-2 (anti-IL-2R o anti-CD25), contra los linfocitos T, contra los timocitos o contra el CD52 de los linfocitos T) (Tabla 1). No hablaremos aquí de las llamadas terapias de desensibilización, ya que escapan al objeto de esta revisión.

El receptor de alto riesgo inmunológico

Definimos el alto riesgo inmunológico en el receptor de un trasplante como aquellas situaciones que favorecen la aparición del fenómeno de rechazo. Estas situaciones son diversas, muchas veces las encontramos de forma combinada en un mismo trasplante, y serían las siguientes: la presencia de anticuerpos



Tabla 1. Agentes usados en la inducción del trasplante renal, mecanismo de producción, diana celular y efecto⁵.

	Producción	Diana celular	Efecto	Duración
Basiliximab (Simulect®)	Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano recombinante.	CD25.	Bloquea la señal de proliferación de los LT.	4-6 semanas.
Timoglobulina (Thymoglobulin®) Globulina de conejo policlonal antitimocitos	Conejos inmunizados frente a timocitos humanos.	CD2, CD3, CD4, CD8, CD11, CD18, CD20, CD25, CD40, CD44, HLA-DR, HLA clase I.	Depleción mayoritariamente de LT CD4.	Entre 3-6 meses.
ATG (Grafalon®) Globulina de conejo policlonal anti-LT	Conejos inmunizados con células Jurkat (línea linfoblástica T).	CD28, CD29, CD45, CD49, CD98, CD147.	Depleción por lisis de LT CD2, CD3 y CD4.	Más de 6 meses.
Alemtuzumab (Campath®)	Anticuerpo monoclonal recombinante en cultivo de células de hámster chino.	CD52.	CD52.	6 meses para los LB. 12 meses para LT.

ATG: globulina antitimocítica; HLA: antígeno leucocitario humano; LB: linfocitos B; LT: linfocitos T.

anti-HLA (PRA >20%), la presencia de anticuerpos dirigidos contra el donante, una alta disidentidad HLA entre donante y receptor, la edad avanzada del donante, la isquemia fría prolongada, la raza africana, la incompatibilidad de grupo sanguíneo A, B, AB y O (ABO) y el retrasplante⁶⁻⁹. En la Tabla 2 se especifican aquellos factores del trasplante que categorizan el procedimiento según el riesgo inmunológico y nos permiten escoger una terapia de inducción u otra atendiendo a ese riesgo.

Los receptores de un retrasplante o pacientes hipersensibilizados con un PRA >90% o con uno o varios anticuerpos donante específicos suelen tener un riesgo de rechazo más elevado comparado con un receptor de un primer trasplante y sin anticuerpos HLA¹⁰. Además, la presencia de uno o varios episodios de rechazo se asocia con peor resultado a largo plazo¹¹.

Brennan *et al.* pudieron demostrar que el uso de SAL en pacientes de alto riesgo inmunológico era ventajoso: los pacientes recibieron una pauta de inducción basada en basiliximab o SAL, seguido de una pauta de mantenimiento con prednisona, ciclosporina y micofenolato. Los que recibieron inducción con SAL presentaron rechazo del injerto en el 15,6% de los casos frente a un 25,5 % de los pacientes que recibieron inducción con basiliximab ($p = 0,02$). Se observó la presencia de rechazo mediado por anticuerpos en un 2% de los casos tratados con SAL comparado con el 8% ($p = 0,005$) de los que no lo habían recibido. No se observó ninguna diferencia de

cara a la incidencia de retraso en la función del injerto (DGF, *delayed graft function*) en estos pacientes¹².

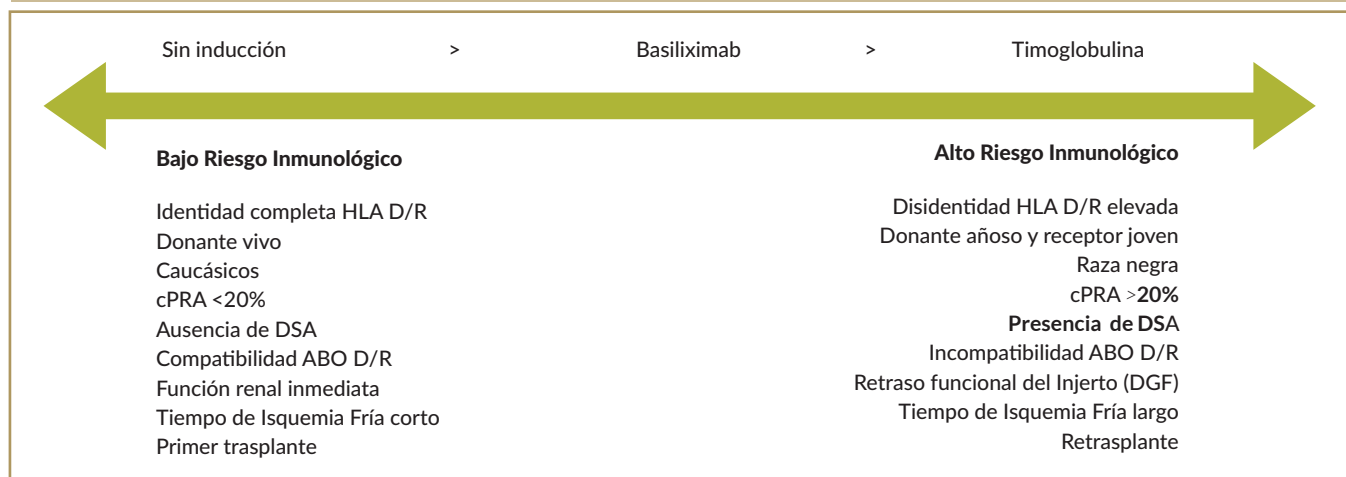
Con un diseño parecido, pero usando tratamiento concomitante con tacrólimus en vez de ciclosporina A, Noel *et al.* randomizaron los pacientes a recibir daclizumab o SAL en combinación con tacrólimus, micofenolato y prednisona. Se observó una menor incidencia de rechazo en el grupo de pacientes de inducción con SAL comparado con la rama de daclizumab¹³, a pesar de no poder evidenciar una diferencia en la supervivencia del injerto al año postrasplante. Abramowicz *et al.* concluyen que los SAL reducen el riesgo de rechazo en un 50% en comparación con el tratamiento con anticuerpos anti-IL-2R¹⁴.

En cuanto a la dosis adecuada de timoglobulina en pacientes de riesgo inmunológico, Gurk-Turner *et al.* encontraron que los pacientes que recibieron una dosis acumulada $\leq 7,5$ mg/kg presentaron mejor supervivencia del injerto a largo plazo comparado con aquellos que recibieron una dosis más alta¹⁶. En la Tabla 3 se presenta un esquema de posible terapia de inducción basada en Timoglobulina en pacientes de alto riesgo inmunológico.

En general, el riesgo de infección por citomegalovirus durante el primer año postrasplante se encuentra más elevado en aquellos pacientes que reciben tratamiento con SAL comparado con los pacientes que reciben una inducción con anticuerpos anti-IL-2R¹⁷, por lo cual se recomienda realizar profilaxis con valganciclovir.



Tabla 2. Selección de la terapia de inducción en función del riesgo inmunológico



ABO: (grupos sanguíneos) A, B, AB y O; cPRA: Anticuerpos Reactivos frente al Panel calculados; D: donante; DSA: anticuerpos específicos contra donante; HLA: antígeno leucocitario humano; R: receptor.
 Adaptado de Hardinger *et al.*¹⁵.

Tabla 3. Recomendaciones para el uso de timoglobulina en receptores con riesgo inmunológico.

Pauta de timoglobulina	Pauta de mantenimiento	Observaciones
1,25 mg/kg durante cinco a siete días con dosis máxima acumulada de 7,5 mg/kg	Tacrólimus.	Concentración sanguínea 8-12 ng/mL según el riesgo inmunológico; se puede retrasar la introducción de tacrólimus.
	Micofenolato o inhibidor mTOR.	Tener en cuenta posibles contraindicaciones de inhibidor mTOR en obesidad y ciertas glomerulopatías como GSFS.
	Prednisona.	No se aconseja la retirada de prednisona en estos pacientes.

Inhibidores mTOR: inhibidores de *Mammalian Target of Rapamycin*; GSFS: Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria.

El trasplante de riesgo nefrológico

Habitualmente hablamos de riesgo nefrológico en aquellos trasplantes en los que se utiliza un riñón procedente de un donante de criterios expandidos en muerte encefálica (ECD, *expanded criteria donors*)¹⁸ o de un donante en asistolia controlada (Maastricht tipo III) o de un donante en asistolia no controlada (Maastricht tipo II). En el caso de los trasplantes ECD, el riesgo de DGF se encuentra alrededor de 20-30%, y en ese sentido, es importante recalcar que la edad del donante y la presencia de DGF son importantes factores de riesgo para una peor supervivencia del injerto. En los trasplantes de donantes Maastricht III, el riesgo de DGF se encuentra entre el 30 y el 60%¹⁹.

En el trasplante Maastricht tipo II, el DGF ocurre en un 60-70% de los casos²⁰. Sin embargo, una vez

superado el periodo inicial, que se acompaña de un riesgo más elevado de disfunción primaria del injerto, la supervivencia del injerto es comparable con la de un donante en muerte encefálica de la misma edad.

Es aconsejable ajustar la inmunosupresión al riesgo nefrológico en estos pacientes. La gran mayoría de los centros realiza un tratamiento inmunosupresor basado en tacrólimus, siguiendo las recomendaciones de las guías internacionales⁹.

Pero los riñones de donantes de criterios expandidos, y especialmente de donantes después de muerte cardiocirculatoria, son muy susceptibles a la nefrotoxicidad y la vasoconstricción causadas por los inmunosupresores anticalcineurínicos. El uso de las dosis habituales de estos fármacos puede favorecer la aparición de daño por isquemia-reperfusión, retrasar la recuperación de la función renal y asociarse



con peor función del injerto a largo plazo. Así pues, puede ser aconsejable la introducción tardía de los anticalcineurínicos o su uso en dosis reducidas y, en este sentido, la inducción con SAL permite realizar de forma segura una introducción tardía o una reducción inicial de las dosis de anticalcineurínicos. En la Tabla 4 se describe una posible pauta inmunosupresora de inducción en el paciente en asistolia.

Además, el uso de SAL puede proteger contra el daño por isquemia-reperusión. En este trabajo, los autores describen, en un modelo experimental de isquemia-reperusión, la observación de una inhibición de la expresión de moléculas de adhesión e inflamación tanto en el endotelio como en el tejido reperfundido en aquellos animales tratados con SAL²¹.

Existen pocos estudios sobre el uso de SAL en pacientes con riesgo nefrológico. Sabah *et al.* llevaron a cabo un estudio de 140 pacientes que recibieron un injerto de donantes en asistolia con una dosis intencionada de 1,25 mg/kg (dosis máxima de 125 mg/día) durante cinco días²². Como inmunosupresión de mantenimiento, se utilizó tacrólimus para lograr concentraciones entre 4 y 7 ng/mL, pero, en presencia o para la prevención de la aparición de DGF, se evitó el inicio del tacrólimus en los cinco primeros días. Los pacientes también recibieron hasta 1 g de mofetil de micofenolato en dos dosis diarias y prednisona, la cual fue posteriormente retirada después del tercer mes. La incidencia de DGF fue de 60%, siendo la edad del donante y la dosis de timoglobulina (a mayor dosis, mejor resultado) los factores asociados con una menor incidencia de DGF. Los pacientes que recibieron una dosis total mayor a 5 mg/kg demostraron una tendencia a mejor supervi-

vencia del injerto comparado con aquellos pacientes que recibieron dosis menores. Al año postrasplante, más del 70% de los pacientes seguía una pauta inmunosupresora libre de esteroides, y la incidencia de rechazo agudo al año fue del 4,8%. Los pacientes que presentaron un rechazo tuvieron peor función del injerto a largo plazo. La dosis de timoglobulina no fue diferente entre los pacientes con o sin rechazo. Un 8% de los pacientes tuvieron un episodio de infección por citomegalovirus, a pesar del uso generalizado de profilaxis en todos aquellos receptores en los que ellos y/o sus donantes eran seropositivos frente al citomegalovirus en el momento del trasplante.

Las pautas de mantenimiento libres de esteroides

Los esteroides forman parte de la terapia de mantenimiento habitual en el trasplante renal. Muchos efectos adversos se relacionan con su uso: hipertensión, retención hidrosalina, hiperlipidemia, intolerancia a los hidratos de carbono, ganancia ponderal, cataratas, osteoporosis, acné, hirsutismo, necrosis aséptica de cabeza femoral, fracturas, etc.²³.

A pesar de administrarse a dosis bajas (en muchos casos, la dosis diaria de mantenimiento se acerca a los 0,07 mg/kg de peso del receptor: 5 mg/día para un receptor de 75 kg), sigue teniendo efectos deletéreos y, por ello, se plantea la retirada de los esteroides como un potencial beneficio a largo plazo para el receptor.

Existen diversas opciones para la retirada, dos de ellas precoces: pauta sin esteroides y retirada precoz (en la primera semana postrasplante) y la retirada

Tabla 4. Recomendaciones para el uso de timoglobulina en receptores de un donante en asistolia.		
Pauta de timoglobulina	Pauta de mantenimiento	Observaciones
1,25 mg/kg durante cinco días	Tacrólimus.	Concentración sanguínea 5-8 ng/mL según el riesgo inmunológico; se puede retrasar unos días la introducción de tacrólimus.
	Micofenolato o inhibidor mTOR.	Tener en cuenta posibles contraindicaciones de inhibidor mTOR en obesidad y ciertas glomerulopatías como GSFS.
	Prednisona.	Retirada posible según el riesgo inmunológico del paciente y el riesgo de recurrencia de enfermedad renal de base.

Inhibidores mTOR: inhibidores de *Mammalian Target of Rapamycin*; GSFS: Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria



tardía (habitualmente tras varias semanas o meses postrasplante).

En la era de la inmunosupresión basada en la ciclosporina, la retirada de esteroides se acompañaba de una significativa mayor incidencia de rechazo. En un estudio multicéntrico europeo prospectivo randomizado en el que se valoraba la seguridad de la retirada de esteroides a los tres meses del trasplante en pacientes que recibían una pauta de ciclosporina y micofenolato, a los 12 meses, la incidencia de rechazo en el brazo libre de esteroides era del 25% frente al 15% en la rama control ($p = 0,008$). Pero en este estudio, ya llamaba la atención que, cuando se analizaba de forma separada el subgrupo de pacientes que habían recibido inducción con SAL, esas diferencias desaparecían²⁴.

Diversos estudios sugieren que con las pautas que combinan tacrólimus y micofenolato, la retirada de esteroides es más segura que con pautas basadas en ciclosporina. Entre ellos, destacamos el estudio CARMEN, multicéntrico abierto randomizado con 538 pacientes incluidos, que no mostró diferencias en la presencia de rechazo agudo ni en la función renal a los seis meses entre las dos ramas de estudio: terapia estándar con prednisona + tacrólimus + micofenolato frente a la terapia libre de esteroides y con inducción anti-CD25 (daclizumab + tacrólimus + micofenolato)²⁵.

En cuanto a las diferencias entre la inducción con SAL o con anti-CD25, el estudio HARMONY multicéntrico controlado randomizado comparaba tres ramas (en todas ellas, la terapia de mantenimiento estaba basada en tacrólimus y micofenolato): inducción con basiliximab con tacrólimus a dosis reducidas, inducción con basiliximab con retirada precoz de esteroides e inducción con SAL y retirada precoz de esteroides. En este estudio, no se demostró superioridad del SAL frente al basiliximab en la prevención de la aparición de rechazo agudo probado por biopsia, pero ambas pautas se mostraron igualmente eficaces y seguras en población de bajo riesgo inmunológico⁶.

Aref *et al.* concluyen, en su reciente revisión de las pautas libres de esteroides (pauta sin esteroides, retirada precoz y retirada tardía), que estas pautas son comparables a las pautas de mantenimiento basadas en esteroides²⁶.

Las pautas libres de esteroides tienen como ventajas a largo plazo un mejor perfil metabólico, menor riesgo cardiovascular y, en los pacientes prepuberales, una significativa recuperación de la estatura final. Por otro lado, también se describe un mayor riesgo de rechazo agudo tras la retirada, pero sin que ello se traduzca en una mayor tasa de pérdida de injerto ni peor función renal²⁷.

Estos beneficios no solo están limitados a poblaciones muy seleccionadas de bajo riesgo, sino que otros estudios los han ratificado para algunas de las poblaciones consideradas de alto riesgo, como son: pacientes afroamericanos²⁸, añosos²⁹, retransplantados³⁰ y receptores de un trasplante ABO incompatible³¹. Aunque en la población de pacientes mayores de 60 años sensibilizados frente a HLA, los resultados detectan un peor pronóstico renal para aquellos pacientes con PRA >60% a los que se les retiran los esteroides de la pauta de mantenimiento (cociente de riesgo o *hazard ratio* [HR]: 0,71; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,48-1,09)³².

Una serie de recomendaciones se desprenden de los estudios que analizan las pautas libres de esteroides: valorar de forma individual el riesgo-beneficio de la retirada de esteroides para cada paciente; los pacientes deben recibir tratamiento de inducción con un agente deplecionador de linfocitos⁹; las dosis y niveles de los demás fármacos inmunosupresores de mantenimiento deben ser ajustados al alza y ha de asegurarse su administración; hay que mantener un nivel alto de alerta para la pronta detección de signos clínicos de rechazo; monitorizar de forma periódica los anticuerpos HLA, sobre todo en aquellos pacientes que ya estén sensibilizados; realizar biopsias de protocolo; y si el paciente presenta un rechazo tras la retirada de esteroides, plantear la reintroducción definitiva de los mismos³³.

En el artículo de Hricik *et al*³³ se hace una sugerencia de los criterios clínicos que permiten detectar aquellos pacientes en los que se puede plantear una retirada de esteroides, y que están resumidos en la Tabla 5. Los autores definen los trasplantes con bajo riesgo de rechazo como potenciales candidatos a una retirada precoz (antes del séptimo día postrasplante) y para aquellos pacientes con alto riesgo de rechazo defienden la opción de retirada tardía de esteroides. Pero hay que tener en cuenta que, a



Tabla 5. Criterios para la retirada de esteroides en el trasplante renal.

Retirada precoz (<7 días)	Retirada tardía
Bajo riesgo inmunológico	Alto riesgo inmunológico
Primer trasplante	Retrasplante
Caucásicos/asiáticos	Raza negra
Alta identidad HLA	
Perfil de riesgo para efectos adversos de esteroides	
Paciente pediátrico	

HLA: antígeno leucocitario humano.
Adaptado de: Hricik *et al.*³³

pesar de llevarse a cabo de forma muy controlada, en este último grupo de pacientes el riesgo de rechazo es elevado y la alta probabilidad de perjudicar el injerto no compensa en muchos casos los potenciales beneficios de la retirada.

Existen por tanto algunas situaciones clínicas en las que la administración de una terapia de inducción con SAL, más que ir determinada por un alto riesgo inmunológico del receptor, busca un beneficio en la terapia de mantenimiento. En este sentido, una inducción potente permite una retirada segura de los esteroides, tal y como recogen las guías *Kidney Disease Initiative Global Outcomes (KDIGO)*⁹.

La prevención de la recurrencia de la enfermedad de base renal

La Nefropatía IgA (NIgA) es la enfermedad glomerular más prevalente entre los pacientes que desarrollan enfermedad renal crónica y precisan un trasplante. En un reciente estudio retrospectivo multicéntrico, se establece un tiempo medio de recidiva de la NIgA de 3,4 años (1,4-5,7) con una incidencia acumulada a los 10 años del 19%. La recidiva se relaciona además con una peor supervivencia del injerto comparado con pacientes sin recidiva (HR: 3,69; 95% de IC, 2,04-6,66) con el resultado de pérdida del injerto del 32% a los ocho años del diagnóstico³⁴.

Una vez diagnosticada la recurrencia, las estrategias que han mostrado eficacia en el tratamiento

han sido la terapia con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y los esteroides, aunque recientemente se han descrito algunos pocos casos tratados de forma satisfactoria con rituximab³⁵, y en esta misma línea de tratamiento, se ha postulado el uso de fármacos dirigidos contra las células plasmáticas que expresan CD38³⁶.

En cuanto a la prevención de la recidiva, está descrita una menor incidencia en aquellos pacientes que reciben tacrólimus frente a los que llevan ciclosporina, y además, en esta población, se recomienda no realizar la retirada de esteroides³⁷.

En cuanto a la terapia de inducción, la publicación en 2008 del artículo de Berthouix *et al.*, en el que describían una menor incidencia acumulada de recurrencia a los diez años de NIgA en los pacientes que recibían inducción con SAL, del 9% frente al 41% ($p = 0,001$) de aquellos que no habían recibido inducción, sugería un efecto protector del SAL³⁸. Estos datos han sido posteriormente refrendados con un estudio retrospectivo unicéntrico de Lee *et al.*, en el que valoraban el tiempo libre de recurrencia postrasplante de la NIgA en una población de 226 pacientes trasplantados, atendiendo a la pauta de inducción recibida: no inducción, inducción con anti-CD25 o inducción con SAL. Los autores encuentran un efecto protector de la terapia de inducción frente a la no inducción, con una diferencia a favor del uso de la ATG frente al anti-CD25 (probabilidad de estar libre de recurrencia a los cinco años: del 96,4% para ATG frente al 85,1% del anti-CD25; $p = 0,03$)³⁹.

Este efecto beneficioso de la ATG en la prevención de la recurrencia de la NIgA no se ha descrito en otras enfermedades glomerulares, y las guías KDIGO de enfermedades glomerulares tampoco recogen ninguna recomendación en este sentido⁴⁰.

Trasplante renal y riesgo óseo

El paciente trasplantado de riñón reúne una serie de características que lo hace especialmente susceptible a presentar pérdida de masa ósea y un mayor riesgo de fracturas que la población general^{41,42}. Entre



estos factores predisponentes, destacaremos: el grado de osteodistrofia presente ya en el momento de acceder al trasplante, la función renal que adquiere ese injerto, el uso de glucocorticoides y otros inmunosupresores (anticalcineurínicos e inhibidores del mTOR), la diabetes postrasplante, el hiperparatiroidismo secundario o terciario presentes, los déficits de vitamina D y calcio, etc. Algunos de ellos persisten en el postrasplante, y no todos ellos son fácilmente modificables mediante intervención. En la Tabla 6 exponemos los principales factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis en los pacientes que son sometidos a un trasplante renal.

En cuanto al efecto deletéreo de los corticoides sobre el hueso, nos encontramos con que su uso es prácticamente universal en las pautas de inmunosupresión y, a pesar de que sus dosis de mantenimiento están habitualmente minimizadas, no están exentos de daños asociados. La retirada de los esteroides se considera beneficiosa para la prevención de la osteoporosis, y la utilización de terapias de inmunosupresión basadas en inducción con SAL, como ya se ha descrito en este artículo, pueden facilitararlo.

Por todo ello es muy recomendable que el paciente trasplantado renal sea monitorizado a nivel óseo, pero la monitorización será imprescindible si existen

factores adicionales de riesgo de osteoporosis⁴³. La realización antes del trasplante de una densitometría mineral ósea (DMO) nos servirá de referencia basal y permitirá instaurar estrategias de tratamiento o prevención de la pérdida de masa ósea.

Las guías KDIGO de trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica de 2017 se definen poco en el ámbito del paciente trasplantado y hacen referencia solamente a aquellos pacientes trasplantados que tienen un filtrado glomerular >30 mL/min/1,73m² con pérdida de masa ósea en la DMO y dentro del periodo de los primeros 12 meses postrasplante. En ellos, recomiendan iniciar tratamiento, pero dejan la opción terapéutica abierta y sugieren condicionarla solamente a los hallazgos analíticos en el paciente⁴⁴. También acaban de salir publicadas las “Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica: 2021 (SEN-MM)”⁴⁵, sin aportar grandes novedades respecto a las guías previas en este aspecto.

A falta de mayor evidencia, sugerimos que un posible manejo de la prevención y tratamiento de la osteoporosis en el paciente trasplantado de riñón podría ser el que se presenta en la Tabla 7.

Las recientes guías de la Sociedad Española de Reumatología 2019⁴⁶ recomiendan iniciar tratamiento farmacológico para reducir el riesgo de fractura osteoporótica en aquellos pacientes que van a recibir glucocorticoides durante más de tres meses y que cumplan los siguientes supuestos:

- Dosis inicial ≥30 mg/día de prednisona.
- Mujeres postmenopáusicas y varones >50 años, que reciban prednisona ≥5 mg/día y con uno o varios de los siguientes factores:
 - Fractura previa por fragilidad.
 - T-score o índice T ≤ -1,5 de desviación estándar.
 - Riesgo elevado de fractura definido:
 - Por el riesgo de fragilidad ósea (FRAX®, *Fracture Risk Assessment Tool*) para cadera ≥3%.
 - O por FRAX® para fractura principal ≥10% sin DMO o ≥7,5% con DMO 100%.

Por otra parte, las guías de 2022 de la Sociedad Española de Investigación en Metabolismo Mineral (SEIOMM)⁴⁷ inciden en que la predicción del riesgo de fractura es mejor con la combinación de DMO y el índice de hueso trabecular (TBS, *trabecular bone*

Tabla 6. Factores que aumentan el riesgo de osteoporosis en el paciente trasplantado renal.

Factores previos al trasplante	Factores postrasplante
Edad	Glucocorticoides
Género	Anticalcineurínicos
Tabaco, alcohol	Tabaco, alcohol
Tratamientos previos con esteroides	Función de injerto renal
Tiempo en diálisis	Sedentarismo
Osteodistrofia renal	Niveles de vitamina D y calcio
Desnutrición, bajo IMC	Hiperparatiroidismo
Diabetes	Diabetes <i>de novo</i>
Sedentarismo	Diuréticos de asa
Factores hormonales	Warfarina
Niveles de vitamina D y calcio	Omeprazol

IMC: índice de masa corporal.



Tabla 7. Prevención y tratamiento de la osteoporosis postrasplante.

En todos los casos	
1. Cambios en el estilo de vida:	Discontinuación del tabaco y alcohol Ejercicio físico regular
2. Minimizar o retirar los esteroides si es posible	
3. Aportes diarios de calcio (1.000 mg/día preferiblemente de la dieta) si no hay hipercalcemia	
4. Aportes diarios de vitamina D para niveles séricos >30 ng/mL (por ejemplo, colecalciferol 800 UI/d mínimo o dosis equivalente de colecalciferol o calcifediol quincenal o mensual)	
5. Tratamiento de hiperparatiroidismo secundario:	Normalización de niveles séricos de calcio y fósforo Calcitriol-Paricalcitol
6. Tratamiento del hiperparatiroidismo autónomo ("terciario"):	Cinacalcet (buen control del calcio plasmático pero poco efecto sobre el hueso si hay osteoporosis) Paratiroidectomía
Si hay alto riesgo de fractura	
	Osteopenia (DMO con <i>T-score</i> entre -1 y 2,5) acompañado de uno o más factores de riesgo* Osteoporosis (DMO con <i>T-score</i> <2,5) con o sin factores de riesgo añadidos
1. Si hay un <i>turnover</i> (recambio óseo) normal o alto (por ejemplo, PTH y fosfatasa alcalina ósea elevadas) iniciar tratamiento antirresortivo y monitorizar con DEXA al año.	Bisfosfonatos Denosumab
2. Si hay un <i>turnover</i> óseo bajo (riesgo de enfermedad ósea adinámica):	Valorar realizar una biopsia ósea Valorar indicación de teriparatida

*Factores de riesgo elevado: edad >60-65 años, sexo femenino, IMC <29 kg/m², antecedente personal de fractura por fragilidad (fractura de bajo impacto), antecedentes familiares de fractura de fémur, uso de corticoides pre-trasplante, más de dos caídas en el último año. DEXA: absorciometría de rayos X de doble energía; DMO: densitometría mineral ósea IMC: índice de masa corporal; PTH: hormona paratiroidea.

score) que midiendo solo la DMO; lo que puede ser especialmente útil para evaluar el riesgo de fractura en sujetos que padecen diabetes o hiperparatiroidismo autónomo y en los tratados con glucocorticoides. El TBS se expresa también en términos absolutos y como índice T. Un valor de TBS <1,230 (T ≤3) es indicativo de una microestructura trabecular degradada y riesgo elevado de fractura.

El TBS se ha incluido en la herramienta de cálculo de riesgo absoluto de FRAX[®]. Como se comenta en estas guías, a pesar de la utilidad demostrada de la DMO en la valoración de los pacientes en riesgo de fractura, hay que tener presente que su sensibilidad y especificidad son limitadas y no identifica a todos los sujetos en riesgo de fractura. La tendencia actual es considerar la medición de DMO como un factor de riesgo más, utilizándolo junto con los factores

de riesgo clínicos presentes para calcular el riesgo absoluto de fractura⁴⁷.

En estas mismas guías, también se comenta que deben ser tratadas las mujeres postmenopáusicas y los varones de más de 50 años que reciban o vayan a recibir dosis de prednisona iguales o superiores a 5 mg/día (o sus equivalentes en otros corticoides) durante más de tres meses. En las mujeres premenopáusicas y los varones de menos de 50 años, el tratamiento estaría indicado solo si existieran fracturas previas, si la DMO fuera baja o si la dosis de glucocorticoides a utilizar fuera muy elevada (por ejemplo, más de 30 mg/día de prednisona durante más de tres meses).

El tratamiento deberá mantenerse mientras el paciente reciba corticoides. Si estos se suspenden, deberá evaluarse el riesgo de fractura de forma



individual, y en los casos en los que el riesgo no sea elevado, podrá suspenderse.

El denosumab produce un mayor aumento de la DMO que con los bisfosfonatos en los pacientes que reciben corticoides, pero la disminución del riesgo de fractura es similar con ambos fármacos y los efectos adversos también. Sin embargo, dado el conocido efecto rebote observado en algunos pacientes al suspender el denosumab y, por otra parte, la posibilidad de retirar el tratamiento antirresortivo al suspender los corticoides, el denosumab debería indicarse cuando no sea posible utilizar otros antirresortivos y el riesgo de fractura sea elevado. Aunque se ha descrito un aumento de infecciones urinarias bajas (cistitis) en pacientes tratados con denosumab, no se han observado más episodios de pielonefritis ni sepsis de origen urinario⁴⁸.

Conclusiones

La inducción con SAL es un tratamiento seguro, y forma parte del tratamiento inmunosupresor en

muchos pacientes inmediatamente después del trasplante, para reducir la incidencia de rechazo y optimizar los resultados a corto y a largo plazo.

Se trata de una terapia especialmente útil en los receptores con riesgo inmunológico alto, y también cada vez está más indicada en receptores de un injerto con riesgo nefrológico, así como en receptores con NIgA, como enfermedad renal de base, con el objetivo de prevenir o retrasar la recurrencia postrasplante.

Los pacientes trasplantados tienen un riesgo mayor que la población general de presentar osteoporosis y fracturas. La terapia crónica con glucocorticoides es uno de los factores que lo favorecen, por lo que se recomienda su retirada o minimización. En estos casos, la terapia de inducción con SAL puede resultar ventajosa, ya que permite una retirada de esteroides más segura.



Puntos clave

- La complejidad de los trasplantes renales es cada vez mayor por diversas causas, entre ellas destaca la inmunológica.
- En el paciente de riesgo inmunológico, la inducción con SAL muestra una ventaja frente a la inducción con anti-CD25, reduciendo de forma significativa la incidencia de rechazo agudo.
- La utilización de SAL se asocia con una mayor presencia de infecciones oportunistas, como el citomegalovirus.
- La inducción con SAL en el trasplante con donante de criterios expandidos permite reducir la exposición a anticalcineurínicos en los primeros días del postrasplante y favorece una retirada más segura de esteroides.
- La terapia de inducción en el receptor afecto de NIgA retrasa en el tiempo y reduce la recurrencia de la enfermedad de base. Este efecto es más evidente con SAL que con anti-CD25.
- Los esteroides forman parte de la terapia inmunosupresora habitual y juegan un papel deletéreo en la masa ósea del paciente trasplantado renal. Existe poca evidencia científica que permita hacer recomendaciones específicas generalizables en esta población, pero sí se sugiere la necesidad de monitorización y la toma de una actitud proactiva en cuanto a la prevención y tratamiento de la osteoporosis.



Bibliografía

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-30.
2. Organización Nacional de Trasplantes. *Actividad de donación y trasplante renal España 2021.* [Internet]. Ministerio de Sanidad. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACIÓN%20Y%20TRASPLANTE%20RENAL%20ESPAÑA%202021.pdf>
3. Organització Catalana de Trasplantaments. *Activitat de donació i trasplantament d'òrgans a Catalunya.* [Internet]. Servei Català de la Salut. 2021;19. Disponible en: https://trasplantaments.gencat.cat/web/.content/minisite/trasplantament/registres_activitat/registre_de_donacio_i_trasplantament/arxius/Informe-DTx-2021.pdf
4. Di Cocco P, Okoye O, Almario J, Benedetti E, Tzvetanov IG, Spaggiari M. Obesity in kidney transplantation. *Transpl Int.* 2020;33(6):581-9.
5. Agentes usados en la inducción del trasplante renal, mecanismo de producción, diana celular y efecto. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). [Internet]. Disponible en: <https://cima.aemps.es>
6. Thomusch O, Wiesener M, Opgenoorth M, Pascher A, Woitas RP, Witzke O, *et al.* Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10063):3006-16.
7. Burkhalter F, Schaub S, Bucher C, Gürke L, Bachmann A, Hopfer H, *et al.* A comparison of two rabbit antithymocyte induction therapy in immunological high-risk kidney recipients: a prospective randomized control study. *PLoS ONE.* 2016;11(11):e0165233.
8. Song T, Yin S, Li X, Jiang Y, Lin T. Thymoglobulin vs. ATG-Fresenius as Induction Therapy in Kidney Transplantation: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Immunol.* 2020;11:457.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
10. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, *et al.* Preexisting Donor-Specific HLA Antibodies Predict Outcome in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(8):1398-406.
11. Collaborative Transplant Study (CTS). [Internet]. [Actualizado 1 Ago 2022]. Disponible en: www.ctstransplant.org
12. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in Renal Transplantation. *N Engl J Med.* 2006;355(19):1967-77.
13. Noel C, Abramovic D, Durand D, Mourad G, L'Ang P, Kes-seler M, *et al.* Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(6):1385-92.
14. Hellemans R, Bosmans JL, Abramowicz D. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? *Am J Transplant.* 2017;17(1):22-7.
15. Hardinger KL, Brennan DC, Klein CL. Selection of induction therapy in kidney transplantation. *Transpl Int.* 2013;26(7):662-72.
16. Gurk-Turner C, Airee R, Philosophe B, Kukuruga D, Drachenberg C, Haririan A. Thymoglobulin dose optimization for induction therapy in high risk kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2008;85(10):1425-30.
17. Lebranchu Y, Bridoux F, Büchler M, Le Meur Y, Etienne I, Toupance O, *et al.* Immunoprophylaxis with Basiliximab Compared with Antithymocyte Globulin in Renal Transplant Patients Receiving MMF-containing Triple Therapy. *Am J Transplant.* 2022;2(1):48-56.
18. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3 Suppl 4:114-25.
19. Peters-Sengers H, Berger SP, Heemskerk MBA, Al Arashi D, Homan van der Heide JJ, Hemke AC, *et al.* Stretching the Limits of Renal Transplantation in Elderly Recipients of Grafts from Elderly Deceased Donors. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):621-31.
20. Sánchez-Escuredo A, Diekmann F, Revuelta I, Esforzado N, Ricart MJ, Cofán F, *et al.* An mTOR-inhibitor-based protocol and calcineurin inhibitor (CNI)-free treatment in kidney transplant recipients from donors after cardiac death: good renal function, but high incidence of conversion to CNI. *Transpl Int.* 2016;29(3):362-8.
21. Beiras-Fernández A, Chappell D, Hammer C, Beiras A, Reichart B, Thein E. Impact of polyclonal anti-thymocyte globulins on the expression of adhesion and inflammation molecules after ischemia-reperfusion injury. *Transplant Immunol.* 2009;20(4):224-8.
22. Sabah TK, Khalid U, Ilham MA, Ablorsu E, Szabo L, Griffin S, *et al.* Induction with ATG in DCD kidney transplantation; efficacy and relation of dose and cell markers on delayed graft function and renal function. *Transpl Immunol.* 2021;66:101388.
23. Danovitch GM. *Handbook of Kidney Transplantation.* 6^a ed. Wolters Kluwer; 2017.
24. Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Hené R, Oppenheimer F, Ekberg H. Steroid Dosing Study Group. Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation.* 2000;70(9):1352-9.
25. Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, Budde K, Rigotti P, Mariat C, *et al.* Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation.* 2005;79(7):807-14.
26. Aref A, Sharma A, Halawa A. Does steroid-free immunosuppression improve the outcome in kidney transplant recipients compared to conventional protocols? *World J Transplant.* 2021;11(4):99-113.



27. Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen, *et al.* A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg.* 2008;248(4):564-77.
28. Taber DJ, Hunt KJ, Gebregziabher M, Srinivas T, Chavin KD, Baliga PK, *et al.* A Comparative Effectiveness Analysis of Early Steroid Withdrawal in Black Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(1):131-9.
29. Alsheikh R, Gabardi S. Post-Renal Transplantation Outcomes in Elderly Patients Compared to Younger Patients in the Setting of Early Steroid Withdrawal. *Prog Transplant.* 2018;28(4):322-9.
30. Mujtaba MA, Taber TE, Goggins WC, Yaqub MS, Mishler DP, Milgrom ML, *et al.* Early steroid withdrawal in repeat kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(2):404-11.
31. Galliford J, Charif R, Chan KK, Loucaidou M, Cairns T, Cook HT, *et al.* ABO incompatible living renal transplantation with a steroid sparing protocol. *Transplantation.* 2008;86(7):901-6.
32. Sureshkumar KK, Marcus RJ, Chopra B. Role of steroid maintenance in sensitized kidney transplant recipients. *World J Transplant.* 2015;5(3):102-9.
33. Hricik DE. Steroid-free immunosuppression in kidney transplantation: an editorial review. *Am J Transplant.* 2002;2(1):19-24.
34. Uffing A, Pérez-Saéz MJ, Jouve T, Bugnazet M, Malvezzi P, Muhsin SA, *et al.* Recurrence of IgA Nephropathy after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(8):1247-55.
35. Chanchaoenthana W, Townamchai N, Leelahavanichkul A, Wattanatorn S, Kanjanabuch T, Avihingsanon Y, *et al.* Rituximab for recurrent IgA nephropathy in kidney transplantation: A report of three cases and proposed mechanisms. *Nephrology.* 2017;22(1):65-71.
36. Maixnerova D, El Mehdi D, Rizk DV, Zhang H, Tesar V. New Treatment Strategies for IgA Nephropathy: Targeting Plasma Cells as the Main Source of Pathogenic Antibodies. *J Clin Med.* 2022;11(10):2810.
37. Von Visger JR, Gunay Y, Andreoni KA, Bhatt UY, Nori US, Pesavento TE, *et al.* The risk of recurrent IgA nephropathy in a steroid-free protocol and other modifying immunosuppression. *Clin Transplant.* 2014;28(8):845-54.
38. Berthoux F, El Deeb S, Mariat C, Diconne E, Laurent B, Thibaudin L. Antithymocyte globulin (ATG) induction therapy and disease recurrence in renal transplant recipients with primary IgA nephropathy. *Transplantation.* 2008;85(10):1505-7.
39. Lee KW, Kim KS, Lee JS, Yoo H, Kim K, Park JB, *et al.* Impact of Induction Immunosuppression on the Recurrence of Primary IgA Nephropathy. *Transplant Proc.* 2019;51(5):1491-5.
40. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, *et al.* Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4):753-79.
41. Bouqueneau A, Salam S, Delanaye P, Eastell R, Khwaja A. Bone Disease after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(7):1282-96.
42. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, *et al.* Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2006;70(7):1358-66.
43. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, Carvalho AB, Malluche HH, Ferreira A, *et al.* Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients with CKD Treated by Dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(4):559-66.
44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7(1):1-59.
45. Torregrosa JV, Bover J, Rodríguez M, González E, Arenas MD, Caravaca F, *et al.* Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica: 2021 (SEN-MM). *Nefrología.* 2022;42(3):1-38.
46. Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arbolea Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, *et al.* Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2019;15(4):188-210.
47. Riancho JA, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL; Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusicas, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022) Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2022;14(1):13-33.
48. Bonani M, Frey D, De Rougemont O, Mueller NJ, Mueller TF, Graf N, *et al.* Infections in De Novo Kidney Transplant Recipients Treated With the RANKL Inhibitor Denosumab. *Transplantation.* 2017;101(9):2139-45.



©Sanofi y los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona

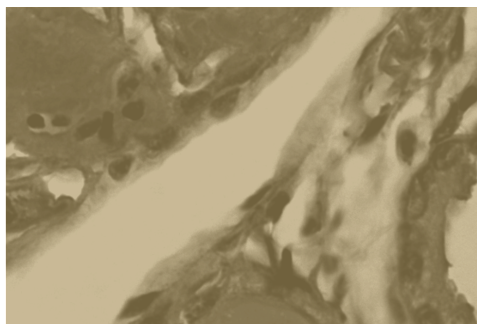
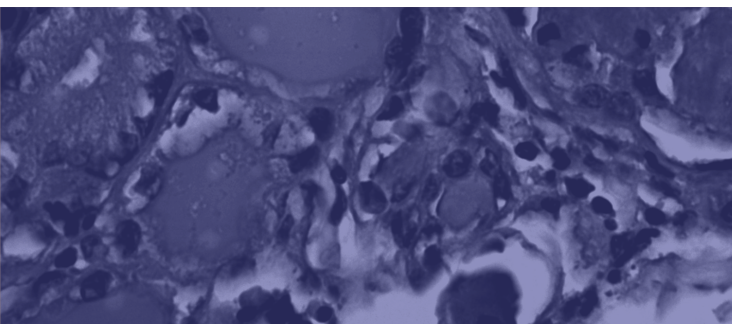
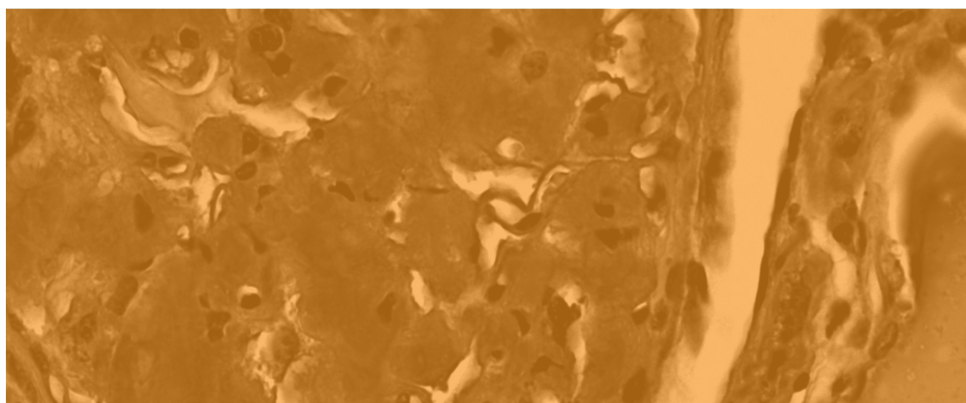
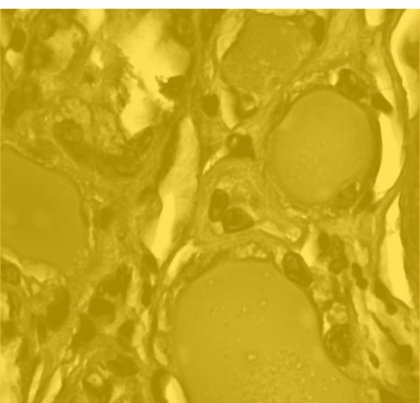
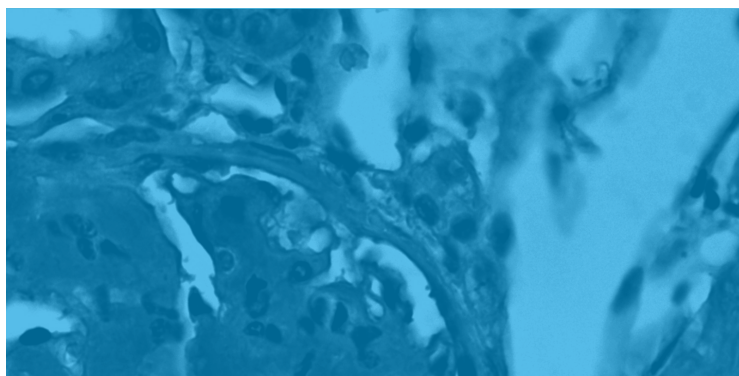
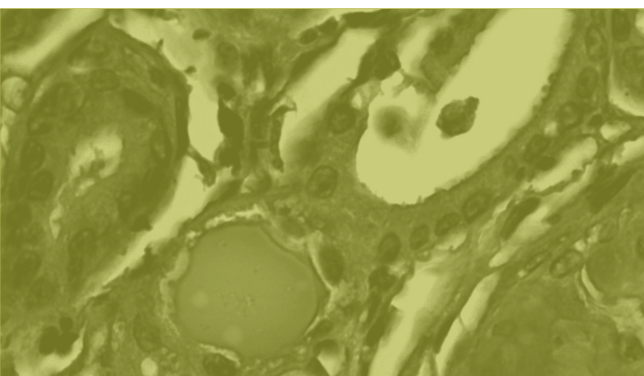
esmon@esmon.es

ISBN 978-84-19264-36-7

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Actualidad Renal en Metabolismo Óseo Mineral no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

MOM



MAT-ES-2300084-V1- Julio 2023