



Navegador temático del conocimiento nefrológico.

Editores: Dr. Víctor Lorenzo y Dr. Juan Manuel López-Gómez

ISSN: 2659-2606

Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.



Complicaciones médicas precoces tras el trasplante renal

Concepción Rodríguez Adanero^a, Lourdes Pérez Tamajón^a

^a Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife

Enlaces de Interés

- [Función renal postrasplante. Documento de Consenso. Grupo Prometeo 2015](#)

Fecha actualización: 31/07/2022

TEXTO COMPLETO

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es el tratamiento de elección de la enfermedad renal crónica avanzada [1] [2]. Los receptores de un trasplante renal mejoran su calidad de vida y se reduce su mortalidad en comparación a continuar en diálisis [3].

La supervivencia del injerto al año del trasplante renal ha mejorado notablemente en la última década a pesar del aumento en el porcentaje de donantes con criterios expandidos y receptores de

mayor edad y comorbilidad [4] [5]. Los nuevos fármacos inmunosupresores han disminuido la incidencia de rechazo agudo mejorando la función del injerto al alta y a los 6 meses del trasplante y permitiendo unos resultados excelentes a corto plazo [6][7][8]. A largo plazo, el pronóstico del injerto dependerá de diagnosticar y tratar precozmente las complicaciones inmunológicas o de otro tipo, que tendrán lugar incluso antes del acto quirúrgico durante el mantenimiento de donante y la preservación del órgano [9][10][11].

La aproximación a las complicaciones tras el trasplante renal resulta más fácil si se consideran en función de la cronología postrasplante. El periodo que abarca las primeras 12 semanas tras la cirugía se denomina periodo postrasplante precoz. Este a su vez puede dividirse en dos: postrasplante inmediato o primera semana postrasplante, en donde predominan las complicaciones relacionadas con la cirugía, y desde la semana 2ª hasta la semana 12ª, donde lo hacen las complicaciones inmunológicas y médicas.

Tras este periodo, aquellos pacientes que hayan evolucionado favorablemente tienen un buen pronóstico dependiendo de la edad y comorbilidad del receptor así como de la calidad del injerto. El desarrollo de complicaciones así como su diagnóstico y tratamiento precoz va a influir en la supervivencia del injerto y del paciente tanto a corto, como a medio y largo plazo. En este capítulo nos referiremos solamente a las complicaciones médicas.

MANEJO POSTOPERATORIO (PRIMER DÍA DEL TRASPLANTE-POSTRASPLANTE INMEDIATO).

La elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular en el enfermo urémico y tras el trasplante renal obliga a una adecuada monitorización durante la cirugía del trasplante renal, para asegurar una función cardiovascular óptima, evitar la isquemia miocárdica, y obtener una adecuada perfusión del injerto.

El primer día del posoperatorio debe vigilarse: estado hemodinámico y respiratorio con monitorización continua del receptor, diuresis (considerando la diuresis residual del receptor), inmunosupresión (IS) administrada, ya iniciada antes y durante la cirugía, así como iniciar profilaxis antibiótica de herida quirúrgica, detectar problemas quirúrgicos y valorar necesidad de hemodiálisis (HD). Se han de mantener unas cifras de tensión arterial (TA) y presión venosa central adecuadas para una buena perfusión del injerto, controlando la saturación de oxígeno que puede alertarnos sobre trastornos cardiopulmonares. La hipertensión arterial (HTA) severa debe ser tratada para evitar sangrados quirúrgicos, edema de pulmón o eventos cerebrovasculares. La hipervolemia

excesiva debe evitarse especialmente en pacientes longevos (>60 años), o con disfunción diastólica o coronariopatía.

La oligoanuria o anuria, especialmente en pacientes en los que se espera una diuresis inmediata (donante vivo, receptor y donante joven con isquemia fría corta, etc.), es una urgencia diagnóstica. Si a pesar de comprobar adecuado estado de volemia del receptor y descartar problemas de sondaje vesical, y ante no respuesta a expansión de volumen y furosemida u optimización hemodinámica de receptor, estaremos en la obligación de realizar pruebas de imagen (eco Doppler más accesible, rápida con posibilidad de realizarla a pie de cama del paciente tanto por nefrólogos, en los centros entrenados, como por radiólogos, o isótopos) para comprobar la vascularización del injerto o complicaciones de la vía urinaria.

En los días siguientes, el paciente comenzará a sentarse y deambular, iniciando tolerancia oral, siendo importantes, además de la evaluación diaria de la diuresis y el peso, la situación hemodinámica y respiratoria, la detección de infecciones precoces (fiebre) y la dosificación de IS e inicio de profilaxis de infecciones oportunistas. Los estudios a realizar serán: hemograma y bioquímica c/24 horas, niveles de IS c/48 horas. Se valorará de forma individualizada la necesidad de radiografía de tórax y ECG en las primeras 24-48 horas, y cuando haya indicación clínica. Una eco Doppler de control en los primeros días (si no hay urgencia diagnóstica previa) y repetir si hay indicación clínica, aunque en centros donde el nefrólogo tenga experiencia y posibilidad de realización de eco Doppler sería recomendable la realización de una eco Doppler basal en las primeras 24 horas postimplante y posteriormente cada 48-72 horas en la primera semana para posteriormente realizar una vez a la semana si permaneciera durante más tiempo ingresado o ante cualquier disfunción del injerto. En la (Tabla 1) se muestran las órdenes médicas y las posibles complicaciones en el postrasplante inmediato.

En el paciente con diuresis inmediata y descenso de creatinina plasmática, el seguimiento es sencillo por lo que, salvo complicaciones, puede retirarse la sonda vesical a los 7 días y ser dado de alta. El paciente con diuresis y descenso lento de creatinina plasmática o con necesidad de diálisis requiere estudios más amplios (ver más adelante) y estancia hospitalaria más prolongada.

DISFUNCIÓN PRECOZ DEL INJERTO

Es la complicación más frecuente tras el trasplante renal y tiene implicaciones pronósticas sobre la supervivencia del mismo. Su etiología y diagnóstico diferencial varían en función del momento de

presentación (Tabla 2).

Postrasplante inmediato (0-7 días): en este periodo el injerto puede presentar evoluciones diferentes: **(a) función inmediata del injerto (FII)**, con buena diuresis y descenso rápido de los productos nitrogenados; **(b) función retrasada del injerto (FRI)**, definida como la necesidad de diálisis, oligoanuria o retraso en el descenso de la creatinina plasmática en la primera semana postrasplante [11][12][13] y (c) raramente (<5%) no función primaria del trasplante, que son injertos que nunca llegan a funcionar.

La FRI constituye un tipo de insuficiencia renal aguda característico del trasplante renal. Si bien la principal causa es intrínseca, relacionada con la agresión renal por el daño asociado a la isquemia y posterior reperfusión asociada a factores inmunológicos, en algunos casos puede existir un componente prerrenal o postrenal [11]. Recientemente, se ha considerado el término de FRI de tipo "funcional", basándose en la tasa de reducción de la creatinina plasmática postrasplante, que presenta una mejor correlación con la supervivencia a largo plazo del injerto que la necesidad de diálisis [13][14][15][16]. De cualquier forma, a pesar de la mejoría en el manejo del donante y del receptor, la incidencia de FRI y la repercusión a largo plazo no se han modificado en los últimos años en parte debido al aumento del número de donantes con criterios expandidos (DCE) o en asistolia, en cuyos receptores el riesgo de FRI es mucho mayor que en los receptores de un donante estándar (aquellos cuyo Kidney Donor Profile Index (KDPI) es < 85%) [17] o de un donante vivo.

Tras el trasplante, entre un 10-50% de los pacientes requieren diálisis o presentan un descenso lento de la creatinina plasmática (FRI). La FRI implica, de forma global, una peor supervivencia del injerto debido a una mayor frecuencia de rechazo agudo, peor función renal a corto y medio plazo y mayor riesgo de disfunción crónica del injerto [11] [13] [18].

Postrasplante temprano (1-12 semanas): Son pacientes que tras presentar función inmediata desarrollan deterioro de la función renal.

ETIOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN PRECOZ DEL INJERTO Necrosis tubular aguda (NTA)

Es la causa más frecuente de FRI (5-50% si donante fallecido, 4-10% con donante vivo) [12]. Su incidencia aumenta en presencia de determinados factores de riesgo relacionados con características del donante, del receptor, la preservación del injerto y el manejo peri operatorio [11] [13] [18] (Tabla 3). Actualmente para predecir la NTA se estudia la validez de nomogramas o modelos matemáticos realizados a partir de la combinación de factores demográficos y clínicos

relacionados con el donante y el receptor [19] o estudios analíticos mediante la determinación en suero y orina de biomarcadores indicativos de daño renal (u-NGAL, IL-18) [20]. Recientemente, se ha propuesto la determinación de C5a en orina del donante como predictor del riesgo de FRI en el receptor en ausencia de AKI en el donante [21]. Conociendo el riesgo pretrasplante, se pueden adoptar estrategias dirigidas a favorecer su rápida recuperación, como minimizar inicialmente la dosis de anticalcineurínicos o retrasar su introducción, evitar el uso de m-tor, acortar los tiempos de isquemia, selección adecuada del receptor, etc.

Se trata de un daño por isquemia-reperfusión, en el que la restitución de flujo al injerto, tras horas de isquemia, incrementa el daño celular. En una primera fase de hipoxia, en las células endoteliales renales del donante se va a producir un aumento del tono microvascular y expresión de las moléculas de clase I, lesión de la membrana celular y depósitos de fibrina. En las células epiteliales hay aumento de superóxidos, alteración metabólica y fallo en la bomba Na/K ATPasa. Tras el desclampaje, la revascularización va a producir una activación del complemento, atracción de linfocitos, liberación de interleukinas y moléculas de adhesión, presentación de los antígenos exógenos a los órganos linfoides del receptor y mayor producción de superóxidos. La consecuencia va a ser el desarrollo de necrosis y apoptosis, y estimulación de la respuesta inmune, por lo que estos injertos tienen mayor incidencia de rechazo agudo [11][13][15]. Por otro lado, los factores inmunológicos hacen que el injerto sea más susceptible a la lesión por isquemia-reperfusión (mayor incidencia de NTA en retrasplantes e hipersensibilizados). Si no se añaden otros insultos (rechazo, nefrotoxicidad por fármacos, reducción del flujo por bajo gasto cardiaco o estenosis arterial, etc.) el cuadro suele resolverse en los primeros 7-14 días. La coexistencia con rechazo agudo empeora el pronóstico del injerto, por lo que es fundamental diagnosticarlo y tratarlo precozmente.

La NTA puede aparecer en los primeros 3 meses en injertos con buena función previa, siendo la etiopatogenia la misma que la de los riñones nativos agravada por el uso de anticalcineurínicos.

Rechazo hiperagudo

Es una causa infrecuente de FRI, se debe a la existencia de anticuerpos preformados donante-específicos o incompatibilidad de grupos sanguíneos ABO, que se evita con la realización de la prueba cruzada pretrasplante. Otra causa es la presencia de anticuerpos antiendotelio monocítico del receptor frente al donante. Suele diagnosticarse en el quirófano en el momento del desclampaje, al observar un injerto cianótico y blando, o a tensión. La biopsia muestra coagulopatía intrarrenal con trombos glomerulares y en pequeñas arterias, y necrosis cortical. A veces se manifiesta más

tarde, requiriendo diagnóstico diferencial con otras causas de FRI [22][23]

Rechazo agudo mediado por células T (RAMCT)

Se produce por la acción del sistema inmunológico del receptor frente a los antígenos extraños del injerto, influyendo la inmunidad innata y la adquirida. La inmunidad innata actúa de forma inespecífica ante la lesión de isquemia/reperfusión y favorece el reconocimiento de aloantígenos por células T del receptor (señal 1) y su activación. Esta presentación del antígeno puede ser de forma directa (el linfocito T reconoce péptidos de HLA en células presentadoras del antígeno (APC) del donante) o indirecta (el linfocito T reconoce péptidos de HLA del donante procesados por APCs del receptor). La presentación directa es responsable de los RAMCT tempranos, mientras que posteriormente al haber en el injerto un número limitado de APCs del donante, la principal causa de alorreconocimiento y rechazo agudo es la presentación tardía que se mantiene a lo largo del tiempo que el injerto esté in situ. El linfocito T requiere otro estímulo para su activación, la coestimulación (señal 2), tras lo que se producirá la expansión clonal de linfocitos T (señal 3) [22][23].

Este rechazo, se caracteriza por deterioro de la función del injerto (siendo ya poco frecuentes, con los regímenes inmunosupresores actuales, otros síntomas como fiebre o dolor en el injerto) o la presencia de FRI, con cambios histopatológicos específicos (infiltración del injerto por linfocitos y otras células inflamatorias). Es más frecuente en los primeros meses aunque puede aparecer en cualquier momento tras reducir o modificar la IS. En los últimos años, con los nuevos protocolos inmunosupresores, su incidencia ha disminuido llegando a alcanzar cifras en torno a un 10-15% en el primer año. Es más común en el trasplante de cadáver que en el de vivo. Son factores de riesgo para su aparición: niveles bajos de IS, pacientes hiperinmunizados, retrasplantes, receptores jóvenes y/o de raza negra, e incompatibilidad HLA. También existe mayor incidencia en presencia de NTA y de infección por CMV (aumento en la inmunogenicidad del injerto debido a una mayor expresión de los antígenos HLA) [23].

Se manifiesta precozmente en el paciente sensibilizado (3-5 días), y más tardíamente en el resto (> 7 días), dependiendo de la IS. El rechazo agudo tiene un efecto negativo en la supervivencia del injerto, especialmente si no se recupera la función inicial tras el tratamiento o si aparece tardíamente (>6 meses).

Rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMAc)

Conocido también como rechazo agudo humoral, es en la actualidad una de las principales causas de

disfunción aguda y crónica del trasplante renal [24][25]. Aunque la relación entre anticuerpos anti-HLA y rechazo hiperagudo es conocida desde los años 60, desde hace pocos años la mayor posibilidad de detectar dichos anticuerpos mediante técnicas de fase sólida y el hallazgo en las biopsias de depósitos de C4d (un producto de degradación del complemento) han permitido un mejor conocimiento de la teoría humoral en el rechazo agudo y crónico del trasplante [26]. El RAMAc, en el periodo precoz, se produce por sensibilización previa a los antígenos HLA del donante tras transfusiones, embarazos o trasplantes previos, aunque otros antígenos como MICA, endotelio, receptor de AT2 y antígenos menores pueden igualmente producirlo. Es más frecuente en pacientes retrasplantes o hipersensibilizados. En la etiopatogenia juega un papel fundamental, aunque no único, el complemento mediante la unión antígeno-anticuerpo y la formación del complejo de ataque a la membrana (CAM) que produce lesión celular. El rol de las células NK y la lesión endotelial con formación de microtrombos son igualmente importantes en su desarrollo. Al expresarse los antígenos HLA en el endotelio vascular la lesión principal va a ser una inflamación de la microcirculación: capilaritis en capilares peritubulares (cpt) y/o glomerulitis en glomérulos, aunque esta puede estar ausente. Se manifiesta a los pocos días o semanas dependiendo de la IS utilizada o si ha habido desensibilización previa [22][23][24][25][26]. Para su diagnóstico se requiere evidencia morfológica de daño tisular, evidencia de interacción anticuerpo-endotelio vascular y presencia de anticuerpos circulantes donante-específicos (HLA u otros).

Si bien la revisión de la clasificación de Banff de 2013 establece también que el RAMAc puede ser diagnosticado en ausencia de C4d [27], en la clasificación de Banff de 2017, se establece que, en ausencia de anticuerpos detectables donante-específicos (ADEs) frente a antígenos HLA u otros, bien porque no es posible determinarlos, bien porque son falsos (-), la detección de positividad para c4d sería equivalente a la detección de ADEs y por tanto, puede hacerse el diagnóstico de RAMAc, aunque insiste en que debe investigarse la presencia de otros ADEs no anti-HLA (MICA, anti-AT2r etc..) [28] (Tabla 4).

Existen una serie de factores que pueden empeorar el pronóstico del RAMAc:

- Coexistencia de rechazo agudo celular (RAMCT)

- La presencia de glomerulopatía del trasplante y algún grado de daño crónico tisular (FIAT,cv,cg)

También hay características de los ADEs que se asocian a peor pronóstico:

- La presencia de Ac anti-HLA donante específicos (ADE) preformados en suero histórico se asocia a peor supervivencia del injerto, comparado con la existencia de Ac anti-LA no donante específicos o sin Ac anti-HLA; además el MFI (del inglés Mean Fluorescence Intensity) de los ADEs máximos históricos también se asocia a riesgo de RAMAc y pérdida del injerto, de forma que el riesgo de desarrollar RAMAc es 100 veces mayor en pacientes con ADE histórico máximo con MFI > 6000 U, comparado con pacientes con ADE histórico máximo con MFI < 465 U [29]
- Subclase ADE: el subtipo IgG3 se asocia con rechazo más precoz, mayor daño microvascular, depósito de c4d y fallo del injerto [30].
- Los ADE con capacidad de fijar el complemento (C1q) tienen peor pronóstico.
- ADE preformados tienen mejor pronóstico que los que aparecen de novo, ya que la aparición de estos últimos parece deberse a infrainmunosupresión o inadherencia terapéutica.

Obstrucción del tracto urinario y fuga urinaria. Véase [Complicaciones Quirúrgicas](#) Oclusiones vasculares

Diversas entidades pueden comprometer la perfusión del injerto renal, destacando: trombosis arterial y venosa, estenosis de la arteria del injerto, fístula arteriovenosa intrainjerto (capítulo de complicaciones quirúrgicas) y el ateroembolismo. En el ateroembolismo, la fuente de émbolos puede ser el árbol vascular del receptor o del donante asociándose este último a mayor carga de émbolos y peor pronóstico [31].

En cuanto a las trombosis, éstas pueden deberse a problemas técnicos quirúrgicos, o puede existir un estado de hipercoagulabilidad que lo favorezca, como es el caso del síndrome antifosfolípido, o trombofilias hereditarias como el déficit de Factor V Leiden [32].

Hipovolemia

Puede ser de cualquier etiología, habiéndose relacionado con la diálisis pretrasplante y una reposición inadecuada de volumen en la cirugía y el posoperatorio inmediato ([Tabla 1](#)). Otras causas son hemorragias y vasoconstricción de origen farmacológico. La vasodilatación, inducida por anestésicos o por la liberación de citoquinas cuando se usan anticuerpos del tipo OKT3, ATG y alemtuzumab es frecuente. Pasado este periodo, se debe considerar la hipovolemia (real o efectiva) como posible causa de disfunción aguda del injerto, que se presenta como una insuficiencia renal aguda prerrenal.

Toxicidad por anticalcineurínicos

Los anticalcineurínicos, la ciclosporina A (CsA) y actualmente el tacrolimus (Tac), son la base del tratamiento inmunosupresor en más del 90 % de los receptores de trasplante renal.

La nefrotoxicidad por CsA o Tac es un efecto adverso claramente establecido en el trasplante renal, pudiendo presentarse de forma aguda o crónica. La nefrotoxicidad aguda aparece en el postrasplante precoz siendo de carácter hemodinámico funcional, dosis dependiente y reversible. Afecta fundamentalmente a los vasos y los túbulos ocasionando disfunción endotelial, disminución en la producción de sustancias vasodilatadoras (prostaglandinas, óxido nítrico) y aumento de vasoconstrictoras (endotelina, tromboxanos, hiperactividad simpática), con vasoconstricción arteriolar, disminución del flujo y del filtrado glomerular. Las lesiones crónicas son debidas al mantenimiento de la vasoconstricción, isquemia, sobreexpresión de TGF- β , apoptosis y mecanismos reparativos que ocasionan lesiones estructurales [33] (Tabla 5). La CsA tiene mayor efecto nefrotóxico que el Tac y un perfil tóxico extra-renal diferente. La asociación entre polimorfismos genéticos asociados a nefrotoxicidad aguda con CsA y no con Tac puede ser una de las causas de estas diferencias [33][34]. Otros factores que influyen en su desarrollo son: edad del donante, uso de AINEs, depleción de Na y uso de diuréticos, diferentes polimorfismos genéticos (TGF- β , ACE, etc.) y sobreexposición sistémica y local al fármaco [33].

Se manifiesta clínicamente como FRI o retraso en su recuperación, especialmente con donantes marginales, o como disfunción aguda e hipertensión arterial en pacientes con buena función renal previa. Puede aparecer hiperpotasemia, hiperuricemia, acidosis metabólica, hipofosfatemia, hipomagnesemia e hipercalciuria por efecto tóxico tubular. En ocasiones puede inducir un cuadro de anemia hemolítica microangiopática [33].

Aunque considerada durante años como causa de pérdida precoz del injerto y especialmente de pérdida tardía [35][36], actualmente, sin descartar su efecto nefrotóxico, su papel en la pérdida tardía del trasplante renal ha sido cuestionado, proponiéndose una etiología inmunológica particularmente debida a anticuerpos antiHLA clase II [26][37][38].

Toxicidad por otras drogas

El injerto renal es especialmente susceptible al efecto nefrotóxico de contrastes y fármacos (AINEs, aminoglucósidos, anfotericina B, etc.). Las dosis de los antimicrobianos usados como profilaxis o tratamiento deben ajustarse al grado de función renal (cotrimoxazol, cefalosporinas, ganciclovir,

valganciclovir), así como considerar anticipadamente su posible influencia en los niveles de anticalcineurínicos (fluconazol, macrólidos).

Cualquier fármaco puede producir una nefritis intersticial aguda inmunoalérgica similar a la que aparece sobre riñones nativos.

Riñón no viable

A pesar del mayor uso de donantes marginales, si se excluyen los casos con trombosis vascular o rechazo, menos del 0,5% de los injertos no son viables [11][37]. Habitualmente, se trata de riñones procedentes de donantes añosos, con afectación cardiovascular y/o isquemias frías prolongadas agravadas por la exposición a anticalcineurínicos. Se ha descrito un especial aumento del riesgo en donantes en asistolia con isquemias prolongadas [39]. Aunque la recuperación parcial de la función renal es posible, el pronóstico del injerto a corto-medio plazo es pobre.

Infecciones

Tanto las pielonefritis agudas como la infección por CMV y BK virus pueden cursar con disfunción aguda precoz del injerto.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DISFUNCIÓN AGUDA PRECOZ

De las expuestas en la (Tabla 2), la NTA, el rechazo agudo mediado por anticuerpos o células T y la nefrotoxicidad por anticalcineurínicos son importantes por las consideraciones terapéuticas y/o su influencia en la supervivencia del injerto.

Aspectos clínicos

Generalmente la FRI no se asocia sintomatología específica. Valoraremos diuresis y cifras de creatinina plasmática, siendo importante conocer la diuresis residual del paciente pretrasplante. Si la diuresis residual era escasa y no aumenta tras el implante estaremos ante una situación de FRI, y también en el caso de pacientes con diuresis residual importante sin descenso de productos nitrogenados. Tal y como hemos dicho anteriormente, la fiebre, el dolor y el aumento de tamaño del injerto en el rechazo agudo son infrecuentes con los inmunosupresores actuales. La desaparición del pulso femoral en el lado del injerto puede indicar trombosis o vasoespasmo arterial tras la cirugía. La existencia de edema en la pierna ipsilateral al injerto puede ser sugestiva de trombosis venosa iliofemoral o una compresión venosa extrínseca. La eliminación por el drenaje de líquido, sobre todo si es abundante, orienta a hemorragia si es sangre, a fuga urinaria si es claro y su análisis muestra

una composición similar a la orina, o a linfocele. Una vez hechas estas observaciones, es preciso recurrir a otros métodos para un diagnóstico adecuado (Figura 1).

Pruebas complementarias

En primer lugar siempre se valorará la posibilidad de obstrucción de la sonda urinaria o hipovolemia. En un segundo paso hay que recurrir a pruebas que demuestren la existencia de flujo sanguíneo en el injerto, ya que las trombosis vasculares en el postrasplante inmediato suponen una emergencia, dado el alto riesgo de pérdida del injerto. La ausencia de detección de flujo con pruebas no invasivas (ecodoppler, gammagrafía) obliga a una arteriografía o revisión quirúrgica de urgencias. En los casos con disfunción tras buena función del injerto, además de una ecografía para descartar problema vascular u obstructivo, la realización de una biopsia es imprescindible.

Ecografía con doppler

Véase Ecografía Doppler y complicaciones quirúrgicas del Trasplante

Es una técnica de gran ayuda. Una buena diferenciación seno-parénquima, unos índices de resistencia inferiores al 70%, e índices pulsátiles en torno a 1,26, se han considerado de ayuda en el diagnóstico diferencial de la FRI. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de estos parámetros para el diagnóstico de rechazo son bajas. Su utilidad principal reside en valorar si el injerto está vascularizado o no, y detectar colecciones perirrenales y/o hidronefrosis. En el diagnóstico de hidronefrosis pueden darse errores en casos de reflujo, diuresis forzada, y obstrucción aguda asociada a NTA.

Estudios isotópicos

Son complementarios de la ecografía siendo importante el estudio secuencial. Los patrones gammagráficos más característicos son: (a) secuencia normal; (b) buena vascularización con retraso o ausencia de eliminación del radiofármaco; (c) disminución de vascularización y excreción; y (d) ausencia de vascularización (trombosis vasculares, rechazo hiperagudo o agudo severo). La sensibilidad y especificidad diagnósticas son bajas.

Pielografía anterógrada

Está indicada ante la sospecha, tras los estudios previos, de obstrucción de la vía o fuga urinaria. Con ella, podemos localizar la fuga o la obstrucción urinaria.

Arteriografía o flebografía del injerto

Se realiza en la FRI si los estudios ecográficos o isotópicos son compatibles con ausencia de vascularización. Algunos autores prefieren realizar exploración quirúrgica. Puede ayudar a diagnosticar un problema técnico no trombótico.

Angiorresonancia Magnética Nuclear sin gadolinio

Permite el diagnóstico de estenosis de arteria renal con una sensibilidad y especificidad aún no conocida.

Biopsia renal percutánea

Véase Biopsia Renal

Es la técnica de elección para el diagnóstico diferencial de la disfunción aguda de causa parenquimatosa, considerándose el patrón oro, aunque tiene sus limitaciones (material insuficiente, patología del donante, lesiones incipientes o inespecíficas, etc.). Para considerar la muestra adecuada, debe contener al menos 10 glomérulos y 2 arterias. El estudio molecular de las muestras tomadas con biopsia mediante microarrays podría ser en un futuro la técnica de elección [42][43].

La clasificación de Banff ha ido introduciendo cambios en su nomenclatura desde que fue publicada por primera vez en 1993, como consecuencia de la aparición de nuevos fármacos (Tac, MMF...), nuevas entidades patológicas (RAMAc, nefropatía por BKvirus), y un mejor conocimiento de la relación entre el cuadro clínico, el pronóstico y la histología [40][41][42][43][44].

En la primera publicación, se definió una puntuación numérica de 0 a 3 para las lesiones agudas de los diferentes compartimentos ("t", "i", "v", "ah" y "g") (Tabla 6), y la necesidad de la presencia de tubulitis y/o arteritis intimal para el diagnóstico de rechazo agudo.

La hialinización arteriolar "ah" fue considerada sugestiva de toxicidad por CsA si no hubiera existido en una biopsia previa [54]. Posteriormente se añadió la inflamación en capilares peritubulares "ptc 0-3", y se describieron las lesiones del rechazo agudo y crónico mediado por anticuerpos (ver capítulo Disfunción crónica tardía del trasplante renal) diferenciándolo del RAMCT. Varias actualizaciones de la clasificación de Banff [27][40][41][42][43][44] han añadido nuevos hallazgos quedando en la actualidad la clasificación de las lesiones como figura en la (Tabla 4).

En la reunión Banff de 2011, hubo numerosas propuestas, además de la definición de 2 fenotipos distintos en el RAMAc y la observación de que la llamada microcirculation inflammation (MI= glomerulitis y/o capilaritis) es el hallazgo que mejor presagia el desarrollo de rechazo crónico

mediado por anticuerpos LINK (ver capítulo Disfunción crónica del trasplante renal). De ellas cabe destacar: 1) el término "crónico" no hace referencia a un tiempo determinado postrasplante, sino a los cambios morfológicos de remodelado tras la agresión por RAMAc, pudiendo aparecer precozmente; 2) la glomerulitis puede aparecer en el RAMCT y responder a esteroides; 3) la presencia de dobles contornos puede deberse a causas diferentes al RAMAc como son la microangiopatía trombótica y la infección por virus hepatitis C; 4) la arteritis intimal (v1-v2) achacada habitualmente al RAMCT puede observarse en el RAMAc [43].

En la revisión de Banff de 2013, se actualizaron de los criterios diagnósticos del RAMAc [24], incluyendo el RAMAc c4d (-), en el que se sustituye la evidencia inmunopatológica (depósito de C4d en capilares peritubulares -cpt-) por la evidencia de interacción reciente/actual entre anticuerpos y endotelio, lo que incluye, pero no se limita al depósito de c4d en cpt (el otro criterio sería inflamación moderada de la microvasculatura renal (MI: g+ptc \geq 2). Además, se incluye como criterio histológico de RAMAc la arteritis intimal aislada, aunque es más frecuente en el RAMCT o mixto, y la categoría de "glomerulopatía crónica precoz" (cg1a), evidente al ME pero no al MO [48] [44] (Tabla 4).

Banff 2015 puso de manifiesto la importancia de la inflamación en áreas de fibrosis "i-IFTA" [45]. Estudios posteriores determinaron que i-IFTA era predictora de riesgo de pérdida de injerto, estaba relacionada con infrainmunosupresión, y generalmente aparecía tras RAMCT, por lo tanto representarían un rechazo crónico activo mediado por células T [49][50]. En la reunión de Banff 2017, se estableció la no obligatoriedad de detección de ADEs (frente a HLA u otros antígenos) para hacer el diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos, estableciendo en la nueva clasificación que todas las biopsias que muestran al menos depósito focal de c4d se encuadran en 1 de 3 categorías diagnósticas: RAMAc activo, RAMAc crónico activo y tinción de C4d sin evidencia de rechazo.

Tras la reunión de Banff 2019 como conceptos y cambios importantes: el diagnóstico molecular basado en FFPE (formalin-fixed paraffin-embedded), el Banff-Human Organ Transplant (B-HOT) gene panel (panel que incluye 770 genes) y el determinar como umbral para las lesiones límite (borderline) "i1t1" [51][52][53].

Biopsia en el Rechazo agudo mediado por células T

Llamado previamente rechazo celular agudo/activo, se graduó de I a III en función de la severidad y

pronóstico de las lesiones. El grado I o rechazo tubulointerstitial se caracteriza por la presencia de tubulitis ($t > 1$) e infiltrado intersticial superior al 25 % ($> i1$) siendo dividido a su vez en IA si es moderado y IB si es severo. Igualmente el grado II y III o rechazo vascular se caracteriza por la severidad de la arteritis intimal ($v > 0$), grados IIA (leve) y IIB (moderado) o la presencia de arteritis transmural o necrosis fibrinoide de la media ($v3$) (Tabla 4).

Biopsia en el Rechazo agudo mediado por anticuerpos

Llamado también rechazo humoral requiere para su diagnóstico: 1) evidencia de daño agudo tisular con lesión similar a NTA-inflamación mínima, inflamación microvascular ($g > 0$ y/o $ptc > 0$) y/o microangiopatía trombótica o arteritis ($v > 0$); 2) evidencia de interacción reciente/actual entre anticuerpos y endotelio vascular, incluyendo uno de los siguientes: depósito de c4d en cpt y/o MI ($g + cpt \geq 2$) y/o expresión aumentada de transcritos o marcadores moleculares validados (esta técnica sólo está validada en algunos centros) y 3) detección de anticuerpos circulantes frente al donante antiHLA, antiMICA o antiendotelio (la expresión aumentada de transcritos o marcadores moleculares validados antes mencionada también puede sustituir a los anticuerpos donante específicos).

Biopsia en la toxicidad por CsA/Tac

Uno de los grandes problemas de esta entidad es la ausencia de datos específicos histológicos. La tubulopatía tóxica con vacuolización isométrica y cuerpos de inclusión en el citoplasma de células tubulares la sugiere pero pueden verse en un gran número de procesos [33], al igual que la microangiopatía trombótica se asocia a otras entidades que lesionan el endotelio, entre ellas el RAMAc [33][48]. Por otra parte la afectación crónica caracterizada por fibrosis en banda y glomeruloesclerosis es un hallazgo encontrado tras agresiones renales persistentes [33]. Las lesiones consideradas en su momento como claves para el diagnóstico de nefrotoxicidad como la hialinización arteriolar y los depósitos hialinos en la muscular de las arteriolas se han observado en pacientes trasplantados renales en tratamiento sin anticalcineurínicos [54]. Debe ser diferenciada de la hialinosis arteriolar característica del envejecimiento, la hipertensión y la diabetes. En estas tres condiciones, el depósito hialino es principalmente subendotelial, rara vez se extiende hasta la adventicia y no se observa la necrosis de las células musculares lisas de la capa media. También conocer las lesiones vasculares preexistentes en la biopsia del donante es de ayuda para evitar errores de interpretación de la biopsia postrasplante [55].

Por lo tanto, aunque el efecto nocivo de estos fármacos sobre el riñón es un hecho constatado en

trasplantados de otros órganos sólidos o pacientes con psoriasis etc. [48], en la actualidad no existe un marcador histológico específico. El estudio genético de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) puede en un futuro servir de ayuda para el diagnóstico de esta entidad [54].

Biopsias de protocolo y rechazo subclínico

De forma rutinaria, se monitoriza la función del injerto renal con la creatinina plasmática no siendo un marcador sensible de disfunción aguda. La realización de biopsias de protocolo, en determinados tiempos preestablecidos, ha demostrado que un pequeño porcentaje de casos presentan histología compatible con rechazo agudo, tanto mediado por células T como por Anticuerpos, sin deterioro de función renal. Estos rechazos subclínicos de no tratarse implican un peor pronóstico [56][59], aunque el grupo de París ha encontrado diferencias en la supervivencia del injerto según el tipo histológico de rechazo subclínico: en una cohorte de 1001 pacientes a los que se realizó biopsia de protocolo al año del trasplante, los que presentaban rechazo humoral subclínico eran los que tenían peor pronóstico, con una supervivencia del injerto a 8 años del 56%, frente a 88% en los que presentaban rechazo celular subclínico al año, o no presentaban rechazo (90% supervivencia del injerto a 8 años). En el análisis multivariado, el rechazo humoral subclínico se asociaba a 3,5 veces más riesgo de pérdida del injerto ($p < 0.001$) y estaba en relación con mayor progresión a glomerulopatía del trasplante [57].

Se ha descrito una técnica diagnóstica no invasiva que podría ayudar al diagnóstico de rechazo subclínico, evitando la biopsia renal y sus posibles complicaciones: se trataría de realizar un PET-TAC, inyectando 18F-FDG y medir la ratio del valor de captación medio estándar (mSUVR) entre la corteza renal y el psoas; ese valor fue significativamente superior en pacientes con rechazo subclínico frente a los que tuvieron una biopsia normal (interpretada con criterios de Banff 2017), de forma que el valor predictivo negativo de la prueba para descartar rechazo subclínico resultó del 98 %, aunque los propios autores consideran que aún debe validarse por otros grupos esta técnica[60].

TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN AGUDA PRECOZ Necrosis tubular aguda (NTA)

Es importante prevenir e identificar factores de riesgo, modificándolos en lo posible (adecuada hidratación y mantenimiento del donante, acortar los tiempos de isquemia, etc). Se han utilizado agentes vasodilatadores (antagonistas del calcio, prostaciclina, péptido natriurético atrial, etc.), antioxidantes (N-acetilcisteína, etc.), antiinflamatorios (anticuerpos monoclonales contra ICAM o TNF, etc.) y factores de crecimiento sin que ninguno de ellos haya tenido un efecto claro en la reducción de la FRI [11][13][15] Tener en cuenta que el receptor puede precisar

intraoperatoriamente volúmenes de resucitación de hasta el 5-10% del peso corporal para contrarrestar la vasodilatación ocasionada por la anestesia, previniendo así la FRI

Es necesario minimizar la nefrotoxicidad y evitar el rechazo agudo, mediante regímenes inmunosupresores adaptados. Soporte con diálisis asegurando estado de hidratación (filtros biocompatibles, evitar hipotensión y UF excesivas).

Realizar pruebas de imagen seriadas (ecodoppler, renograma isotópico), con el fin de descartar precozmente otras complicaciones, y biopsia precoz del injerto si se retrasa su recuperación más allá de 5-7 días en función del riesgo inmunológico.

Rechazo hiperagudo

No responde a ningún tratamiento (excepcional en la actualidad) está mediado por anticuerpos preformados contra determinados antígenos del donante en cantidad suficiente para producir una pérdida inmediata del injerto. Este tipo de rechazo es diagnosticado, en general, por el cirujano en quirófano al realizar la anastomosis vascular del riñón, ya que el injerto se vuelve tumefacto y hemorrágico y requieren trasplantectomía.

Rechazo agudo mediado por células T

En el tratamiento del rechazo agudo mediado por células T se han utilizado principalmente, tres modalidades terapéuticas: (1) pulsos de esteroides; (2) anticuerpos policlonales anti células T (globulinas antitimocito, ATG); y (3) anticuerpos monoclonales OKT3 ([Tabla 7](#)).

Pulsos de esteroides

Es la primera opción terapéutica en el rechazo agudo mediado por células T con una tasa de respuesta entre el 60-70%. Se considera resistencia a los esteroides cuando no ha habido respuesta a los 5-7 días.

Anticuerpos policlonales anti células T (ATG)

Se recomienda su uso en el rechazo mediado por células T corticorresistente y/o rechazos recurrentes. Algunos equipos los usan en el rechazo grado IIA - IIB - III. Su efectividad varía en función de la procedencia del anticuerpo utilizado, con una mejor respuesta de la globulina de conejo (Timoglobulina®). También se utilizan en el rechazo agudo mediado por anticuerpos.

Anticuerpos monoclonales antiCD3 (OKT3)

Hoy día ya no se utilizan. Una revisión sistemática de la Cochrane (nivel de evidencia bajo-moderado) no encontró superioridad del OKT3 frente a anticuerpos policlonales en el tratamiento del rechazo celular corticorresistente y sí un aumento de los efectos adversos [61].

Otras terapias

Se aconseja asociar a la inmunosupresión de mantenimiento esteroides si no los recibían previamente, y conversión a Tacrolimus si el paciente recibía Ciclosporina previamente y/o asociación de Micofenolato.

Rechazo activo mediado por anticuerpos

Al igual que el tratamiento del RAMCT, debe ser precoz para evitar daño en las células endoteliales. Su finalidad se basa en varios conceptos básicos: 1) reducir los anticuerpos circulantes (plasmaféresis o inmunoadsorción) y neutralizar los residuales (inmunoglobulinas endovenosas); 2) evitar la sobreproducción de nuevos anticuerpos mediante la supresión/reducción de células B (Rituximab, esplenectomía aunque hoy en día es muy rara, MMF y anticalcineurínicos) y/o de células plasmáticas (Bortezomib); 3) disminución de la proliferación y diferenciación de las células B dependiente de los linfocitos T (anticuerpo policlonales antilinfocitarios, anticalcineurínicos) y 4) inhibición de la vía final del complemento (Eculizumab) (Tabla 7) [25][26][62].

Plasmaféresis (PE) para reducir los anticuerpos circulantes. El número de sesiones es variable, pudiéndose aplicar dos sucesivas y de dos a cinco alternas (1,5 volúmenes plasmáticos repuestos con albúmina y uso de plasma fresco congelado cuándo esté indicado) o hasta que la creatinina disminuya un 30%. Un tratamiento alternativo a la plasmaféresis, en espera de estudios prospectivos que lo confirmen, podría ser la inmunoadsorción con proteína A, más selectiva y costosa [25][26][62].

Inmunoglobulinas endovenosas (IGEV) para limitar la producción de anticuerpos. Tienen efecto inmunomodulador modificando la acción de diversas células inmunes (modifica actividad APCs, induce células T reguladoras y apoptosis células B activadas, reduce proliferación células T, etc.). Se han utilizado en dosis bajas (100-250 mg/kg post-plasmaféresis) o altas (2.000 mg/Kg con o sin plasmaféresis). La pauta de dosis bajas y plasmaféresis parece tener mejores resultados [25][26][62][63]

Rituximab(anticuerpo monoclonal anti-CD20) raramente utilizado como terapia única. Se suele utilizar tras una tanda de recambios plasmáticos e IGEV. Reduce la producción de anticuerpos

contra el donante, inhibe acción APC de células B, disminuye producción de linfoquinas por células B, etc. Se ha utilizado en el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos, en dosis variables y con buenos resultados. Cuando se utiliza, se suelen administrar de una a dos dosis de 375 mg/m². Su efecto secundario más grave es el desarrollo de Leucoencefalopatía multifocal progresiva [25][26][62][63]. Se requiere serología reciente frente al VHB.

Bortezomib (inhibidor de proteosoma) aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple, produce apoptosis de células plasmáticas. Utilizado con otros tratamientos en el RAMAc, con resultados controvertidos. Se utiliza a dosis de 1,3 mg/m² intravenoso los días 1, 4, 8 y 11 en un solo ciclo. El efecto adverso más grave es la neuropatía periférica que puede ser invalidante y suele aparecer tras varios ciclos [25][26][62][63]. Un estudio halló que su eficacia en el tratamiento del RAMAc parece mayor si se administra antes de que se produzca disfunción renal severa [64].

Eculizumab anticuerpo monoclonal humanizado con gran afinidad frente a la fracción del complemento C5, y aún más importante, que inhibe la acción proinflamatoria/coagulante del C5a y la formación de CAM. Aprobado en principio para la hemoglobinuria paroxística nocturna y posteriormente para el síndrome urémico hemolítico atípico ha sido utilizado con buenos resultados en el RAMAc sobre todo si se asocian datos de MAT en la biopsia. La dosis no está establecida, habiéndose utilizado 1200 mg en 1^a dosis, seguida de varias semanales de 600 mg [25][26][62][63].

Si coexiste un rechazo agudo celular se administrará ATG en las dosis descritas previamente. Se ha descrito efectividad tanto del ATG como de los esteroides en el tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpo, incluso sin datos de rechazo celular asociado, por modulación indirecta de la respuesta de células B.

Es importante comentar que no existen estudios prospectivos randomizados amplios sobre las diferentes opciones de tratamiento, pero sin tratamiento el pronóstico del RAMAc es muy pobre. Futuros estudios en los que se compare como estándar el tratamiento PE + IGEV ofrecerán más datos. Hoy día el tratamiento de elección pasa por PE+IGEV asociando o no cualquiera de los otros fármacos en función del cuadro clínico [63][64][65].

Durante el tratamiento antirrechazo, se aconseja profilaxis contra las infecciones oportunistas (CMV, Pneumocystis jirovecii, candidiasis, etc.). A modo orientativo, es oportuno no iniciar un tratamiento antirrechazo, o suspender uno ya iniciado si: (1) La biopsia muestra datos de injerto no viable (múltiples infartos, etc.); (2) Existe área fotopénica en los estudios isotópicos; (3) Infección no

controlada; (4) Inmunosupresión acumulada en exceso.

Nefrotoxicidad por ciclosporina/Tacrolimus

El tratamiento consiste en reducir la dosis, especialmente en pacientes de riesgo (donantes marginales, TIF prolongados, etc.). Si se produce un síndrome urémico hemolítico (descartando RAMAc), es necesario suspender el fármaco, incrementando la inmunosupresión con otras drogas para evitar el desarrollo de un rechazo. El efecto protector del uso concomitante de ácidos grasos O-3, misoprostol, calcioantagonistas no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamil), IECAs y ARA-II (losartán), requiere estudios más amplios.

OTRAS COMPLICACIONES MÉDICAS EN EL PERIODO

Otras complicaciones médicas aparecidas en los 3 primeros meses del trasplante pueden clasificarse en: infecciosas, cardio-vasculares, digestivas y hematológicas, y se resumen en la [\(Tabla 8\)](#).

Mortalidad en este periodo

En el trasplante de cadáver la mortalidad global en el primer año es aproximadamente del 5% y de ésta la mitad sucede en los primeros tres meses. En esta etapa, las causas principales de mortalidad son las cardiovasculares y las infecciosas. La reducción de las muertes por infección en las últimas décadas ha contribuido, entre otras, a disminuir la mortalidad global en el primer año. Por otra parte, las características demográficas de la población en lista de espera (aumentando el grupo de los de mayor edad y los retrasplantes), así como el tipo de donante, obligan a renovar y adaptar las estrategias que contribuyan a mejorar la supervivencia. En este sentido, el trasplante de donante de vivo ofrece las mejores perspectivas.

Mortalidad postoperatoria

Según datos de la USRDS el riesgo ajustado de mortalidad en los primeros tres meses postrasplante supera la mortalidad del paciente que permanece en lista de espera (diálisis), ampliándose hasta aproximadamente el año en el caso de receptores más añosos. Esto refleja en gran parte el riesgo y las secuelas asociadas al perioperatorio. Para maximizar la supervivencia en este periodo es necesario una correcta evaluación y preparación del candidato en lista de espera, identificar a los pacientes de riesgo, establecer pautas individualizadas de inmunosupresión, especialmente en los pacientes con riesgo de disfunción precoz del injerto y anticiparse en la detección de complicaciones médicas e infecciosas.

Mortalidad tras el alta y 3 meses

En la actualidad la probabilidad de supervivencia no ajustada a los tres meses de un primer trasplante de donante de cadáver es de 97,7% (3). Los pacientes con comorbilidad asociada (especialmente enfermedad cardiovascular previa y diabetes), aquéllos con mayor tiempo en diálisis y los pacientes con función subóptima del injerto presentan mayor riesgo de mortalidad por complicaciones médicas. En relación con estos factores, se han elaborado índices de comorbilidad que contribuyen a estratificar el riesgo de mortalidad del paciente tras el alta hospitalaria.

En este periodo se precisa un seguimiento ambulatorio estrecho para detectar de forma precoz disfunciones del injerto, pero también posibles efectos adversos relacionados con la propia medicación, aparición de infecciones de la comunidad o por gérmenes oportunistas e instaurar medidas para incidir en los factores de riesgo cardiovascular.

TABLAS

Tabla 1. Ordenes médicas, complicaciones y su diagnóstico y tratamiento en el primer día postrasplante

Ordenes médicas	Complicaciones	Diagnóstico	Tratamiento
Constantes horarias	Hipovolemia	TA y/o PVC bajas	Cristaloides. Coloides.
Diuresis horaria	Oligoanuria/anuria	Orina con coágulos	Lavado vesical
Fluidoterapia ¹		Hipo o euvoemia	>liquidos + furosemida ²
Dieta absoluta		Injerto vascularizado ³	Ajustar fluidoterapia
Saturación O2		Injerto no vascularizado ³	Cirugía. Arteriografía
Vigilar drenaje	Disnea/hipoxemia	Rx Torax, EKG, HTA	
Profilaxis antibiótica ⁴	• Edema de Pulmón		Furosemida, < TA, HD
Control del dolor ⁵	• Tromboembolismo		Heparinización
BM-test c/6 h ⁶	• Atelectasia		
Solicitar c/6-8 h	Hipertensión arterial	TA sistólica > 160mmHg	Hipotensores
• Hemograma	Poliuria severa	Diuresis > 500 mL/h	Evitar hipovolemia
• Glucemia, creatinina			CIK si hipokaliemia
• Iones	Sangrado quirúrgico	< Hematocrito, Ecografía	Transfundir
• Eq. Acido-base		Drenaje hemático	Corregir coagulación
Protección gástrica		Hipotensión refractaria	Cirugía

¹ Las pérdidas insensibles se repondrán con suero salino 0,3% o glucosado 5%. La reposición de la diuresis con suero salino 0,45% o salino 0,9% alternando con salino 0,3% en relación 2/1. ² Trás conseguir euvoemia o discreta hipovolemia. ³ Eco-doppler o isótopos. ⁴ Según protocolo del hospital. ⁵ Paracetamol, remifentanilo, bombas epidurales de morfina. Evitar AINEs. ⁶ Diabéticos o factores de riesgo.

Tabla 1.

Tabla 2. Causas de disfunción precoz del injerto.

Periodo	Causas
Postrasplante inmediato (0-7 días) (Función Renal Retrasada)	Necrosis tubular aguda (NTA)** Rechazo hiperagudo ⁽¹⁾ Rechazo agudo mediado por células T o por anticuerpos ^{(1)*} Obstrucción tracto urinario* Fuga urinaria Trombosis vasculares* Ateroembolismo ⁽¹⁾ Hipovolemia* Toxicidad por fármacos* Toxicidad por contrastes yodados Síndrome urémico-hemolítico ⁽¹⁾ Injerto no viable ⁽¹⁾
Postrasplante temprano (1-12 semanas)	Rechazo agudo mediado por células T o por anticuerpos** Toxicidad por fármacos** Infecciones: virus BK, CMV, otras Obstrucción del tracto urinario* Disminución perfusión renal* Recurrencia de la enfermedad de base Nefritis intersticial por fármacos

** Causas más frecuentes. * Causas con relativa frecuencia. ⁽¹⁾ Causas de no "función primaria".

Tabla 2.

Tabla 3: Factores de riesgo de NTA postrasplante

<p>Relacionadas con el donante</p> <ul style="list-style-type: none"> • Donante fallecido (asistolia > muerte cerebral) > Donante vivo • Donante con criterios expandidos • Patología cardiovascular (Diabetes, HTA, ateromatosis) • Parada cardio-respiratoria, inestabilidad hemodinámica y uso de drogas vasoactivas o nefrotóxicas • Coagulación intravascular diseminada, estado catabólico, sepsis • Insuficiencia renal aguda pre-extracción
<p>Relacionadas con la extracción y preservación del riñón</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extracción riñón de vivo por laparoscopia > cirugía abierta • Método de preservación utilizado (hipotermia simple, máquina de perfusión) • Tiempo de isquemia fría prolongado • Tiempo de isquemia caliente y de sutura o revascularización prolongado
<p>Relacionadas con el receptor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diálisis preoperatoria (hemodiálisis > peritoneal) • Tiempo en diálisis • Contracción del volumen: hipovolemia, hipoalbuminemia, hematocrito • Disfunción cardíaca, ateromatosis • Riesgo inmunológico (hipersensibilizados, 2º-3º Tx > 1º Tx), e incompatibilidad HLA • Nefrotoxicidad por anticalcineurínicos; uso precoz de anti-mTOR

Tabla 3.

Tabla 4: Clasificación de Banff 2017

Category 1: Normal biopsy or nonspecific changes	
Category 2: Antibody-mediated changes	
Active ABMR; all 3 criteria must be met for diagnosis	
1. Histologic evidence of acute tissue injury, including 1 or more of the following: Microvascular inflammation (g > 0 and/or ptc > 0), in the absence of recurrent or de novo glomerulonephritis, although in the presence of acute TCMR, borderline infiltrate, or infection, ptc ≥ 1 alone is not sufficient and g must be ≥ 1 Intimal or transmural arteritis (v > 0) Acute thrombotic microangiopathy, in the absence of any other cause Acute tubular injury, in the absence of any other apparent cause	
2. Evidence of current/recent antibody interaction with vascular endothelium, including 1 or more of the following: Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or C4d > 0 by IHC on paraffin sections) At least moderate microvascular inflammation (lg + ptc ≥ 2) in the absence of recurrent or de novo glomerulonephritis, although in the presence of acute TCMR, borderline, and g must be ≥ 1 Increased expression of gene transcripts/classifiers in the biopsy tissue strongly associated with ABMR, if thoroughly validated/infiltrate, or infection, ptc ≥ 2 alone is not sufficient	
3. Serologic evidence of donor-specific antibodies (DSA to HLA or other antigens). C4d staining or expression of validated transcripts/classifiers as noted above in criterion 2 may substitute for DSA, however through DSA testing, including testing for non-HLA antibodies if HLA antibody testing is negative, is strongly advised whenever criteria 1 and 2 are met	
Chronic active ABMR; all 3 criteria must be met for diagnosis	
1. Morphologic evidence of chronic tissue injury, including 1 or more of the following: Transplant glomerulopathy (cg > 0) if no evidence of chronic TMA or chronic recurrent/de novo glomerulonephritis; includes changes evident by electron microscopy (EM) alone (cg1a) Severe peritubular capillary basement membrane multilayering (requires EM) Arterial intimal fibrosis of new onset, excluding other causes, leukocytes within the sclerotic intima favor chronic ABMR if there is no prior history of TCMR, but are not required	
2. Identical to criterion 2 for active ABMR, above	
3. Identical to criterion 3 for active ABMR, above, including strong recommendation for DSA testing whenever criteria 1 and 2 are met	
C4d Staining without Evidence of Rejection; all 4 features must be present for diagnosis	
1. Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or C4d-0 by IHC on paraffin sections)	
2. Criterion 1 for active or chronic, active ABMR not met	
3. No molecular evidence for ABMR as in criterion 2 for active and chronic, active ABMR	
4. No acute or chronic active TCMR, or borderline changes	
Category 3: Borderline changes	
Suspicious (Borderline) for acute TCMR Foci of tubulitis (t > 0) with minor interstitial inflammation (i0 or i1), or moderate-severe interstitial inflammation (i2 or i3) with mild (t1) tubulitis; retaining the i1 threshold for borderline with t > 0 is permitted although this must be made transparent in reports and publications No intimal or transmural arteritis (v = 0)	
Category 4: TCMR	
Acute TCMR	
Grade IA	Interstitial inflammation involving >25% of nonsclerotic cortical parenchyma (i2 or i3) with moderate tubulitis (t2) involving 1 or more tubules, not including tubules that are severely atrophic
Grade IB	Interstitial inflammation involving >25% of nonsclerotic cortical parenchyma (i2 or i3) with severe tubulitis (t3) involving 1 or more tubules, not including tubules that are severely atrophic
Grade IIa	Mild to moderate intimal arteritis (v1), with or without interstitial inflammation and/or tubulitis
Grade IIb	Severe intimal arteritis (v2), with or without interstitial inflammation and/or tubulitis
Grade IIc	Transmural arteritis and/or arterial fibrinoid necrosis of medial smooth muscle with accompanying mononuclear cell intimal arteritis (v3), with or without interstitial inflammation and/or tubulitis
Chronic Active TCMR	
Grade IA	Interstitial inflammation involving >25% of the total cortex (ti score 2 or 3) and >25% of the sclerotic cortical parenchyma (i-IFTA score 2 or 3) with moderate tubulitis (t2) involving 1 or more tubules, not including severely atrophic tubules e; other known causes of i-IFTA should be ruled out
Grade IB	Interstitial inflammation involving >25% of the total cortex (ti score 2 or 3) and >25% of the sclerotic cortical parenchyma (i-IFTA score 2 or 3) with severe tubulitis (t3) involving 1 or more tubules, not including severely atrophic tubules e; other known causes of i-IFTA should be ruled out
Grade II c	Chronic allograft arteriopathy (arterial intimal fibrosis with mononuclear cell inflammation in fibrosis and formation of neointima)

Tabla 4.

Tabla 5: Nefrototoxicidad por anticalcineurínicos

ALTERACION FUNCIONAL	Disfunción tubular	↓ reabsorción de Mg ⁺ ↓ secreción de K ⁺ ↓ excreción de ácido úrico	hipomagnesemia hiperkaliemia hiperuricemia
	Disfunción vascular	↑ vasoconstricción ↓ perfusión renal ↓ tasa de filtración	↑ creatinina ↑ urea
ALTERACION ESTRUCTURAL¹	Tubulopatía	vacuolas isométricas mitocondrias gigantes necrosis celular microcalcificaciones	
	Arteriopatía	lesión endotelial lesión de músculo liso oclusión de arteriolas obliteración de membrana basal	esclerosis glomerular isquemia localizada atrofia tubular fibrosis intersticial

¹ Las lesiones histológicas no son específicas de toxicidad por anticalcineurínicos.

Tabla 5.

Tabla 6: Lesiones agudas de las diferentes estructuras del injerto renal

Glomerulos (inflamación glomerular :% células en los capilares)
<ul style="list-style-type: none"> • g0: ausencia de células inflamatorias • g1: glomerulitis en <25% de los glomerulos • g2: glomerulitis segmentaria o global en 25-75% de los glomerulos • g3: glomerulitis en >75% de los glomerulos
Tubulos (número de células por sección tubular)
<ul style="list-style-type: none"> • t0: ausencia de inflamación • t1: de 1 a 4 células por sección tubular • t2: de 5 a 10 células por sección tubular • t3: > de 10 células o 2 focos de ruptura de la mb. basal tubular o túbulos desaparecidos
Intersticio (% inflamación intersticial cortical)
<ul style="list-style-type: none"> • i0: ausencia o escasa .< 10% parénquima • i1:10-25% parénquima inflamado • i2: 26-50% parénquima inflamado • i3: > 75% parénquima inflamado
Arterias (inflamación arterial)
<ul style="list-style-type: none"> • v0: ausencia de inflamación • v1:arteritis intimal leve-moderada en al menos 1 arteria que reduce < 25% luz • v2: arteritis intimal severa con oclusión importante de la luz • v3:arteritis transmural o necrosis fibrinoide e infiltrado linfocitario en el vaso
Capilares peritubulares (cpt)(número de células y % cpt de la cortical)
<ul style="list-style-type: none"> • ptc0: ausencia de células o presencia en < 10% de los cpt • ptc1:≥ 10% cpt con capilaritis, máximo de 3-4 células inflamatorias en la luz • ptc2: ≥ 10% cpt con capilaritis, máximo de 5-10 células inflamatorias en la luz • ptc3: ≥ 10% cpt con capilaritis, con > 10 células inflamatorias en la luz
Depósito de c4d (% del área de la cortical, en cpt y glomerulares)
<ul style="list-style-type: none"> • c4d0: negativo • c4d1: mínima tinción < 10% • c4d2: tinción positiva focal 10-50% • c4d3: tinción positiva difusa > 50%

Tabla 6.

Tabla 7: Pautas más utilizadas en el tratamiento del rechazo agudo

Fármaco	Dosis	Indicaciones
Pulsos Metil- Prednisolona	250-1000 mg/día (3- 5 días)	<ul style="list-style-type: none"> • Rechazo agudo (células T) grado IA-IB • Rechazo agudo (células T) > IB y mediado por anticuerpos • Recurrencia rechazo agudo tras tto OKT • Rechazo agudo, no biopsiado, en paciente sin riesgo inmunológico
Globulinas antitimocito (ATG)	1.5 mg/Kg/día (7-10 días)	<ul style="list-style-type: none"> • Rechazo agudo grado I corticorresistente • Rechazo agudo (células T) grado II –III • Rechazo agudo mixto celular-mediado por anticuerpos
Anticuerpos monoclonales:		
OKT3 (anti-CD3)	5 mg/día (10 días)	<ul style="list-style-type: none"> • Rechazo agudo grado II-III resistente a corticoides y ATG
Rituximab (anti-CD20)	375 mg/m ² semanal (4 semanas)	<ul style="list-style-type: none"> • Rechazo agudo mediado por anticuerpos
Alemtuzumab (anti-CD52)	15-30 mg sbc. x 2 días	<ul style="list-style-type: none"> • Rechazo agudo (células T) resistente a corticoides y ATG. • Rechazo agudo mixto celular-mediado por anticuerpos.
Ecilizumab (anti-C5)	1200 - 600 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Rechazo agudo severo mediado por anticuerpos, con o sin datos de MAT asociado
Inmunoglobulinas	250 mg/Kg/día de 5-8 días	<ul style="list-style-type: none"> • Rechazo agudo (células T) resistente a corticoides y ATG • Rechazo agudo mediado por anticuerpos (post-plasmaféresis)
Bortezomib	1,3 mg/m ² /dosis 4 dosis total (c/3d)	<ul style="list-style-type: none"> • Rechazo agudo mediado por anticuerpos resistente a Plasmaféresis, Inmunoglobulinas y corticoides

Tabla 7.

Tabla 8: Otras complicaciones médicas en el periodo precoz postrasplante

Complicaciones	Comentario	Prevención/Tratamiento
Cardio-vasculares		
• Infarto agudo de miocardio	1/3 mortalidad CV en este periodo. > frecuente en diabéticos	Evitar hipotensión, HTA e hipoxemia. Profilaxis con β-bloqueantes y AAS en pacientes de riesgo
• Insuficiencia cardiaca	> frecuente si cardiopatía previa. Desencadenada por hipovolemia, HTA, arritmias, isquemia coronaria, sepsis, etc.	Evitar factores desencadenantes Corregir anemia Diuréticos, HD, tratamiento específico causa desencadenante
• Fibrilación auricular (FA)	Asociada a miocardiopatía estructural, valvulopatía, TEP, hipertiroidismo...	Amiodarona Tratamiento de causa etiológica Valorar anticoagulación
• Trombosis venosa profunda (TVP) y trombo-embolismo pulmonar (TEP)	Incidencia 4.5 y 2% respectivamente > frecuente en mayores 45 a., TVP previa, diabéticos y obesos	Descartar compresión venosa extrínseca Anticoagulación
• Isquemia miembros inferiores	> frecuente si arteriopatía periférica previa + robo del injerto. Estenosis de sutura vascular. Embolismo por FA	Cirugía cuidadosa Artrografía y angioplastia (ATP)
Digestivas		
• Hemorragia digestiva	Ha disminuido su frecuencia con protección gástrica. Descartar etiología por CMV, HSV y candidas	Protección gástrica Endoscopia diagnóstica y a veces terapéutica
• Diverticulitis	Riesgo de perforación y peritonitis	Diagnóstico precoz. Evitar enemas
• Colecistitis	> frecuente si colelitiasis	Diagnóstico precoz
• Pancreatitis	Poco frecuente (< 1%)	
Hematológicos		
• Anemia y poliglobulia	Ver capítulo correspondiente	
• Trombopenia	Farmacológica. Descartar SUH	
• Leucopenia	Farmacológica. Descartar virus	Reducir o suspender fármacos (MMF, ganciclovir, Seprim®)

Tabla 8.

IMÁGENES

Figura 1. Algoritmo diagnóstico en pacientes con FRR o disfunción aguda precoz. La indicación de la biopsia será más o menos precoz en función del riesgo inmunológico del receptor (flecha discontinua) (ver texto).

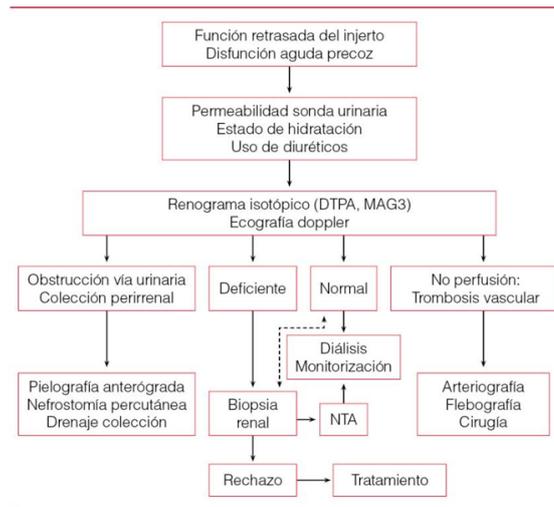


Figura 1.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. N Engl J Med. 1994 Aug 11;331(6):365-76. [Pubmed]
2. Andre M, Huang E, Everly M, Bunnapradist S. The UNOS Renal Transplant Registry: Review of the Last Decade. Clin Transpl. 2014;1-12. PMID: 26281122. [Pubmed]
3. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. J Am Soc Nephrol. 1998 Nov;9(11):2135-41. [Pubmed]
4. Hart A, Lentine KL, Smith JM, Miller JM, Skeans MA, Prentice M, Robinson A, Foutz J, Booker SE, Israni AK, Hirose R, Snyder JJ. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Kidney. Am J Transplant. 2021 Feb;21 Suppl 2:21-137. [Pubmed]
5. . Chang SH, Russ GR, Chadban SJ, Campbell SB, McDonald SP. Trends in kidney transplantation in Australia and New Zealand, 1993-2004. Transplantation 2007; 84: 611-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Transplantation+2007%3B+84%3A+611-8> [Pubmed]
7. Moreso F, Alonso A, Gentil MA. Spanish Late Allograft Dysfunction Study Group. Improvement in late renal allograft survival between ... in Spain: results from a multicentre study. Transpl Int 2010; 23 (9):907-913 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Transpl+Int+2010%3B+23+%289%29%3A907-913> [Pubmed]
8. Hart A, Lentine KL, Smith JM, Miller JM, Skeans MA, Prentice M, Robinson A, Foutz J, Booker SE,

- Israni AK, Hirose R, Snyder JJ. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Kidney. Am J Transplant. 2021 Feb;21 Suppl 2:21-137 [PubMed]
9. Nankivell BJ and Kuypers DRJ. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. Lancet 2011 ; 378 : 1428-37 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lancet+2011%3B+378%3A+1428-37> [PubMed]
10. Renders L and Heemann U. Chronic renal allograft damage after transplantation: what are the reasons, what can we do?. Curr Opin Organ transplant 2012; 17: 634-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Curr+Opin+Organ+transplant+2012%3B+17%3A+634-9> [PubMed]
11. Moreso F and Hernandez D. Has the survival of the graft improved after renal transplantation in the era of modern immunosuppression?. Nefrología 2013; 33: 14-26 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nefrolog%3ADa+2013%3B+33%3A+14-26> [PubMed]
12. Blume OR, Yost SE, Kaplan B. Antibody-Mediated Rejection: Pathogenesis, Prevention, Treatment, and Outcomes. J Transplant 2012;2012:201754. [PubMed]
13. Casey MJ, Meier-Kriesche HU. Calcineurin inhibitors in kidney transplantation: friend or foe?. Curr Opin Nephrol Hypertens 2011;20:610-5. [PubMed]
14. . El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM and Cosio FG. Identifying Specific Causes of Kidney Allograft Loss. Am J Transplant 2009; 9: 527-35. [PubMed]
15. Flechner SM, Fatica R, Askar M, Stephany BR, Poggio E et al. The Role of Proteasome Inhibition With Bortezomib in the Treatment of Antibody-Mediated Rejection After Kidney -Only or Kidney-Combined Organ Transplantation. Transplantation 2010; 90: 1486-1492. [PubMed]
16. . Gaston R. Our evolving understanding of late kidney allograft failure. Curr Opin Organ Transplant 2011; 16:594-9 [PubMed]
17. Haas, Montgomery RA, Segev LG et al. Subclinical Acute Antibody-Mediated Rejection in Positive Crossmatch Renal Allografts. Am J Transplant 2007; 7: 576-85. [PubMed]
18. Haas M, Loupy A, Lefaucher C, Roufousse C, Glotz D, Serón D et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next- generation clinical trials. Am J Transplant 2018; 18: 293-307 [PubMed]
19. Haas M, Loupy A, Lefaucher C, Roufousse C, Glotz D, Serón D et al. The Banff 2017 Kidney Meeting. Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next- generation clinical trials. Am J Transplant 2018; 18: 293-307 [PubMed]
20. . Haas M, Sis B, Racusen LC et al. Banff 2013 Meeting Report : Inclusion of c4d negative Antibody Mediated Rejection and Antibody- Associated Arterial Lesions. Am J Transplant 2014; 14: 272-283 [PubMed]
21. Haas M. The Revised (2013) Banff Classification for Antibody-Mediated Rejection of Renal Allografts: Update, Difficulties, and Future Considerations Am J Transplant 2016; 16: 1352-1357 [PubMed]
22. Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG et al. IL-18 and Urinary NGAL Predict Dialysis and Graft Recovery

after Kidney Transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 21: 189-97 [Pubmed]

23. Hanssen O, Weekers L, Lovinfosse P, Jadoul A et al. diagnostic yield of 18F-FDG PET/CT imaging and urinary CXCL9/creatinine levels in kidney allograft subclinical rejection. Am J Transplant 2019 Dec 16. Doi:10.1111/ajt.15742 [Pubmed]

24. Irish WD, Ilesley JN, Schnitzler MA, Feng S and Brennan DC. A Risk Prediction Model for Delayed Graft Function in the Current Era of Deceased Donor Renal Transplantation. Am J Transplant 2010; 10: 2279-86 [Pubmed]

25. Jacobson PA, Schlaltd D, Israni A, et al. Genetic and Clinical Determinants of Early, Acute Calcineurin Inhibitor-Related Nephrotoxicity: Results From a Kidney Transplant Consortium. Transplantation 2012; 93: 624-31 [Pubmed]

26. Jordan SC, Reinsmoen N, LaiCh, Vo A. Novel immunotherapeutic approaches to improve rates and outcomes of transplantation in sensitized renal allograft recipients. Discov Med 2012; 13: 135-45 [Pubmed]

27. Kujovich JL. Thrombophilia and thrombotic problems in renal transplant patients. Transplantation 2004; 77: 959 [Pubmed]

28. . Lefaucher C, Gosset C, rabant M et al. T cell-mediated rejection as a major determinant of inflammation in scarred áreas in kidney transplant recipients. Am J Transplant 2018; Feb 18(2):377-390 [Pubmed]

29. . Lefaucher C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D et al. Preexisting donor -especific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 2010;21(8):1398. [Pubmed]

30. Lefaucher C, Viglietti D, Bentlejewski C, Duong van Hayen JP et al. IgG donor-specific Anti-Human HLA Antibody subclasses and Kidney Allograft Antibody-mediated Injury. J Am Soc Nephrol 2016; 27(1): 293. [Pubmed]

31. Liptak P, Ivanyi B. Histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts. Nat Clin Pract Nephrol 2006 ; 2 : 398-404. [Pubmed]

32. Loupy A, Haas M, Solez K, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: current challenges in rejection classification and prospects for adopting molecular pathology. Am J Transplant 2017; 17(1): 28-41 [Pubmed]

33. Loupy A, Vernerey D, Tinel C, Aubert O, Duong van Huyen JP et al. Subclinical Rejection Phenotypes at 1 Year post-Transplant and Outcome of Kidney Allografts. J Am Soc Nephrol 2015; 26: doi: 0.1681/ASN.2014040399. [Pubmed]

34. . Mengel M, Sis B, Haas M. Banff Meeting Report: New Concepts on Antibody Mediated Rejection. Am J Transplant 2012; 12: 563-70 [Pubmed]

35. Moore J, Shabi S, Chan SR et al. Assessing and Comparing Rival Definitions of Delayed Renal Allograft Function for Predicting Subsequent Graft Failure. Transplantation 2010; 90: 1113-6 [Pubmed]

36. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 481-508 [Pubmed]

37. Nankivell BJ and Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. N Engl J Med 2010; 363: 1451 [Pubmed]

38. . Nankivell B, D, Shingde M, Keung K et al. The causes, significance and consequences of inflammatory fibrosis in kidney transplantation: the Banff i-IFTA lesion. *Am J Transplant* 2018;feb 18 (2): 364-376. [Pubmed]
39. Portolés JM, Pérez-Sáez MJ, López-Sánchez P, Lafuente-Covarrubias O, Juega J, Hernández D, Espí J, Navarro MD, Mazuecos MA, Rodríguez-Ferrero ML, Maruri-Kareaga N, Moreso F, Melilli E, de Souza E, Ruiz JC, Llamas F, Gutiérrez-Dalmau A, Guirado L, Martín-Moreno P, Pérez Flores I, Fernández-García A, Jiménez C, Gavela E, Ramos A, Pascual J; en representación del grupo GEODAS. Kidney transplant from controlled donors following circulatory death: Results from the GEODAS-3 multicentre study. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2019 Mar-Apr;39(2):151-159. [Pubmed]
40. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349:2326-33 [Pubmed]
41. Ott U, Gerth J, Gröell HJ, Gröell E, Wolf G. Cholesterol embolization in a renal graft. *Clin Transplant* 2008; 22: 677-80 [Pubmed]
42. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004; 364: 1814-27 [Pubmed]
43. Puttarajappa Ch, Shapiro R, Tan HP. Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: A Review. *J Transplant* 2012;2012:193724 [Pubmed]
44. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The Treatment of Acute Antibody Rejection in Kidney Transplant Recipient-A Systematic Review. *Transplantation* 2012; 94: 775-83 [Pubmed]
45. Rodrigo E, Ruiz JC, Piñera C et al. Creatinine Reduction Ratio on Post-Transplant Day Two as Criterion in Defining Delayed Graft Function. *Am J Transplant* 2004; 4: 1163-69 [Pubmed]
46. Saidi RF, Elias N, Kawai T, et al: Outcome of kidney transplantation using expanded criteria donors and donation after cardiac death kidneys: realities and costs. *Am J Transplant* 2007; 7: 2769 [Pubmed]
47. Satoskar AR, Pelletier R, Adams P et al. De novo Thrombotic Microangiopathy in Renal Allograft Biopsies¿Role of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant* 2010; 10: 1804-11 [Pubmed]
48. Schröppel B, Heeger PS, Thiessen-Philbrook H, Mmath, Hall IE et al. Donor urinary C5a levels independently correlate with posttransplant delayed graft function. *Transplantation* 2019;103: e29¿e35 [Pubmed]
49. Seron D, Moreso F. Protocol biopsies in renal transplantation: Prognostic value of structural monitoring. *Kidney Int* 2007; 72:690-7 [Pubmed]
50. Sharif A, Borrows R. Delayed Graft Function After Kidney Transplantation: The Clinical Perspective. *Am J Kidney Dis* 2013; 62 (1): 150-158. [Pubmed]
51. Loupy A, Haas M, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2020 Sep;20(9):2318-2331. [Pubmed]
52. Mengel M, Loupy A, Haas M, et al Banff 2019 Meeting Report: Molecular diagnostics in solid organ transplantation-Consensus for the Banff Human Organ Transplant (B-HOT) gene panel and open source multicenter validation. *Am J Transplant*. 2020 Sep;20(9):2305-2317. [Pubmed]
53. Loupy A, Mengel M, Haas M. Thirty years of the International Banff Classification for Allograft Pathology: the past, present, and future of kidney transplant diagnostics. *Kidney Int*. 2022 Apr;101(4):678-691. [Pubmed]

54. Siedleckia A, Irish W and Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant* 2011; 11: 2279-96 [Pubmed]
55. Singh N, Pirsch J, Samaniego M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. *Transplant Rev (Orlando)* 2009; 23 (1): 34-46 [Pubmed]
56. Sis B, Mengel M, Haas M et al. Banff'09 Meeting Report: Antibody Mediated Graft Deterioration and Implementation of Banff Working Groups. *Am J Transplant* 2010 ; 10 : 464-71 [Pubmed]
57. Snanoudj R, Royal V, Elie V et al. Specificity of Histological Markers of Long-Term CNI Nephrotoxicity in Kidney Transplant Recipients Under Low-Dose Cyclosporine Therapy. *Am J Transplant* 2011; 11: 2635-2646 [Pubmed]
58. Solez K, Axelsen RR, Benediktsson H et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44: 411-22 [Pubmed]
59. Solez K, Colvin RB, Racusen LC et al. Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Update and Future Directions. *Am J Transplant* 2008; 8: 753-60 [Pubmed]
60. Hanssen O, Weekers L, Lovinfosse P, Jadoul A, Bonvoisin C, Bouquegneau A, Grosch S, Huynen A, Anglicheau D, Hustinx R, Jouret F. Diagnostic yield of 18 F-FDG PET/CT imaging and urinary CXCL9/creatinine levels in kidney allograft subclinical rejection. *Am J Transplant*. 2020 May;20(5):1402-1409. [Pubmed]
61. Terasaki P, Mizutani K. Antibody mediated rejection: update. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:400-3 [Pubmed]
62. Webster AC, Wu S, Tallapragada K, Park MY, Chapman JR, Carr SJ. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 7:CD004756 [Pubmed]
63. Wood KJ and Goto R. Mechanisms of Rejection: Current Perspectives. *Transplantation* 2012; 93: 1-10 [Pubmed]
64. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24:1039-47 [Pubmed]
65. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, Parikh CR. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2995-3003 [Pubmed]
-