

Revisión

Trasplante renal en la próxima década: estrategias, retos y visión de futuro

Domingo Hernández^{a,*} y Abelardo Caballero^b

^a Unidad de Gestión Clínica de Nefrología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Instituto Biomédico de Investigación de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, REDinREN, Málaga, España

^b Sección de Inmunología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Instituto Biomédico de Investigación de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, REDinREN, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Trasplante renal
Supervivencia de injerto
Supervivencia del paciente
Comorbilidad
Mortalidad
Investigación y formación en trasplante renal
Asignación de órganos
Lista de espera para trasplante renal
Registros científicos

R E S U M E N

Aunque los resultados del trasplante renal (TR) han mejorado sustancialmente en los últimos años, continúa observándose una pérdida crónica e inexorable de los injertos debido principalmente a la muerte del paciente y a la disfunción crónica del TR. Por tanto, los objetivos para optimizar esta situación en la próxima década se centran fundamentalmente en minimizar la tasa de pérdida de injertos renales, mejorar la supervivencia de los pacientes, incrementar la tasa de obtención de órganos y su distribución, fomentar la investigación y la formación de los profesionales sanitarios y la elaboración de registros científicos que proporcionen una información clínica y fiable que nos permita optimizar nuestra práctica clínica en el campo del TR. Con esta perspectiva, esta revisión profundizará en: 1) estrategias para evitar la disfunción crónica y la pérdida del injerto a medio y largo plazo; 2) prolongar la supervivencia del paciente; 3) estrategias para incrementar la donación, mantenimiento y distribución de órganos; 4) promocionar la investigación clínica y básica y la actividad formativa en TR; y 5) el análisis de los resultados en TR mediante la optimización y fusión de los registros.

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Kidney transplant in the next decade: Strategies, challenges and vision of the future

A B S T R A C T

Although the results of kidney transplantation (KT) have improved substantially in recent years, a chronic and inexorable loss of grafts mainly due to the death of the patient and chronic dysfunction of the KT, continues to be observed. The objectives, thus, to optimize this situation in the next decade are fundamentally focused on minimizing the rate of

Keywords:

Renal transplantation
Graft survival
Patient survival

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: domingohernandez@gmail.com (D. Hernández).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.04.012>

0211-6995/© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Comorbidity
Mortality
Research and training in kidney transplantation
Organ allocation
Waiting list for kidney transplantation
Scientific registries

kidney graft loss, improving patient survival, increasing the rate of organ procurement and its distribution, promoting research and training in health professionals and the development of scientific registries providing clinical and reliable information that allow us to optimize our clinical practice in the field of KT. With this perspective, this review will deep into: (1) strategies to avoid chronic dysfunction and graft loss in the medium and long term; (2) to prolong patient survival; (3) strategies to increase the donation, maintenance and allocation of organs; (4) promote clinical and basic research and training activity in KT; and (5) the analysis of the results in KT by optimizing and merging scientific registries.

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El trasplante renal (TR) representa la mejor alternativa terapéutica en términos de supervivencia para los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada^{1,2}, siempre que los pacientes candidatos para TR sean seleccionados adecuadamente. Aunque los actuales resultados del TR han mejorado notoriamente con respecto a épocas previas, sigue observándose la pérdida crónica e inexorable de los injertos aún en las mejores condiciones de partida, como el TR con donante vivo, y la muerte prematura de muchos enfermos con respecto a la población general de similar edad y sexo a pesar de la optimización de la función renal^{3,4}. Por tanto, algunos de los objetivos más acuciantes en el campo del TR para la próxima década se centran en prolongar la supervivencia de los injertos y pacientes e incrementar la actividad de trasplante, mejorando el acceso y la distribución de órganos. Indudablemente, estos objetivos se deben alcanzar a través de la investigación de las incertidumbres clínicas en el campo del TR, de una buena formación del personal sanitario que atiende a estos pacientes y de la recogida y análisis de información clínica y epidemiológica a través de los registros. Obviamente, esto no solo se consigue con una excelente actitud y aptitud de los profesionales en este campo, sino que se debe contar ineludiblemente con el apoyo de las instituciones sanitarias, las sociedades científicas, la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y las estructuras y redes de investigación (fig. 1).

A priori, la práctica clínica diaria nos muestra un escenario clínico desfavorable en el terreno del TR. Independientemente de la elevada mortalidad de los pacientes, otros factores como el incremento paulatino de donantes añosos, la generación precoz de anticuerpos donante-específicos (DSA), la cada vez más frecuente disfunción inmunológica subclínica, la creciente donación en asistolia o la senescencia acelerada de los injertos, podrían ser algunos de los retos que tendrán que ser abordados mediante estrategias multidisciplinares a lo largo de la próxima década con la intención de mejorar los resultados del TR. Por todo ello, para mejorar los resultados en el TR en los próximos años debemos profundizar en los siguientes aspectos: 1) estrategias para evitar la disfunción crónica y la pérdida del injerto a medio y largo plazo; 2) prolongar la supervivencia del paciente; 3) estrategias para incrementar la donación, mantenimiento y distribución de órganos; 4) promocionar la investigación clínica y básica y la actividad

formativa en TR; y 5) el análisis de los resultados en TR mediante la optimización y fusión de los registros.

Evitar la disfunción crónica y la pérdida del injerto

Hemos avanzado sustancialmente en el conocimiento de algunas entidades que potencialmente conducen a la pérdida crónica de los injertos, como el rechazo agudo, pero aun no sabemos con exactitud si la disfunción crónica del injerto (DCI) per se, la cual constituye la segunda causa de pérdida de los mismos tras la muerte del paciente, representa una entidad propia o es producto de un envejecimiento prematuro del injerto secundario a múltiples factores lesivos del mismo tras el implante. Por ello, estrategias diagnósticas y terapéuticas pasadas y emergentes pudieran tener un impacto positivo en la supervivencia de los injertos renales (fig. 2).

Estrategias diagnósticas

En esta línea, la implementación sistemática de las biopsias de protocolo (BP) del injerto, la búsqueda de nuevos biomarcadores serológicos y moleculares de DCI, la identificación de marcadores de senescencia, el diagnóstico de la recurrencia de la enfermedad renal primaria y la detección precoz de la infección por virus BK, así como la aplicación de índices pronósticos, pudieran facilitar la toma de decisiones clínicas y la elaboración de estrategias terapéuticas en aras de mejorar los resultados del TR en términos de supervivencia.

Las BP han permitido demostrar que la inflamación subclínica es muy frecuente (30-40%) tras el TR, aún en pacientes de bajo riesgo inmunológico pre-TR, y esta lesión combinada con fibrosis intersticial y atrofia tubular pudieran mermar la función y la supervivencia del injerto a más largo plazo⁵⁻⁸. Sin embargo, otros autores, utilizando modelos de propensión apropiados, han observado que la supervivencia de los injertos era similar en los enfermos sometidos a BP frente a los que no se les realizaba este procedimiento, tras ocho años de seguimiento⁹. Por tanto, son necesarios ensayos clínicos controlados que aclaren el beneficio clínico de la realización de BP y el tratamiento de las lesiones inflamatorias subclínicas, especialmente de las lesiones borderline, detectadas a través de las BP. Actualmente, está en marcha un ensayo clínico multicéntrico (Clinicaltrials.gov: NCT04936282) que pretende conocer si el tratamiento de las lesiones inflamatorias

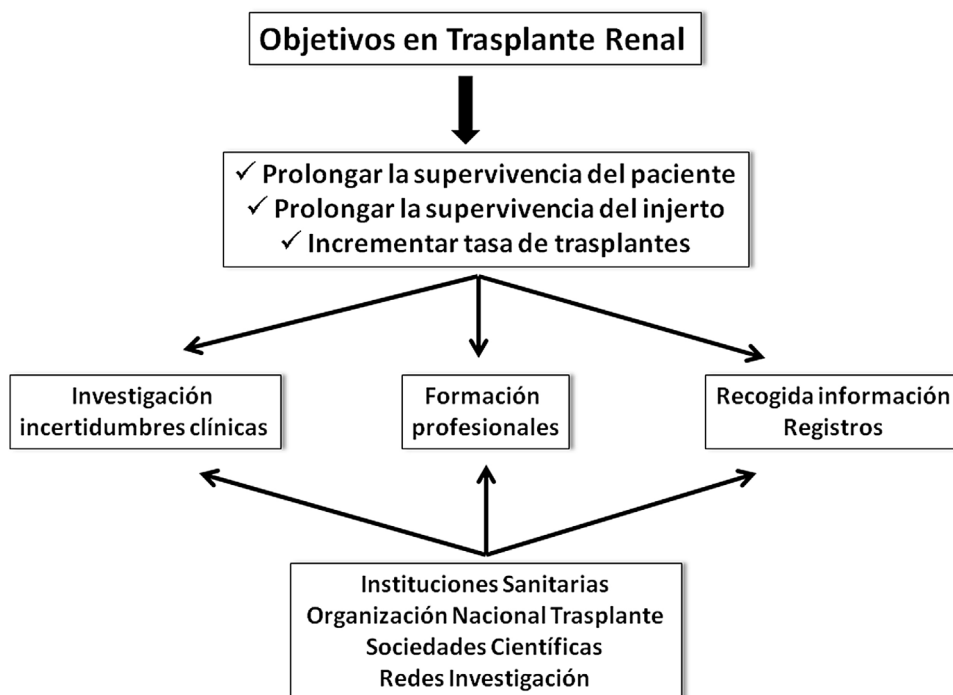


Figura 1 – Objetivos a lograr en la próxima década en el trasplante renal.

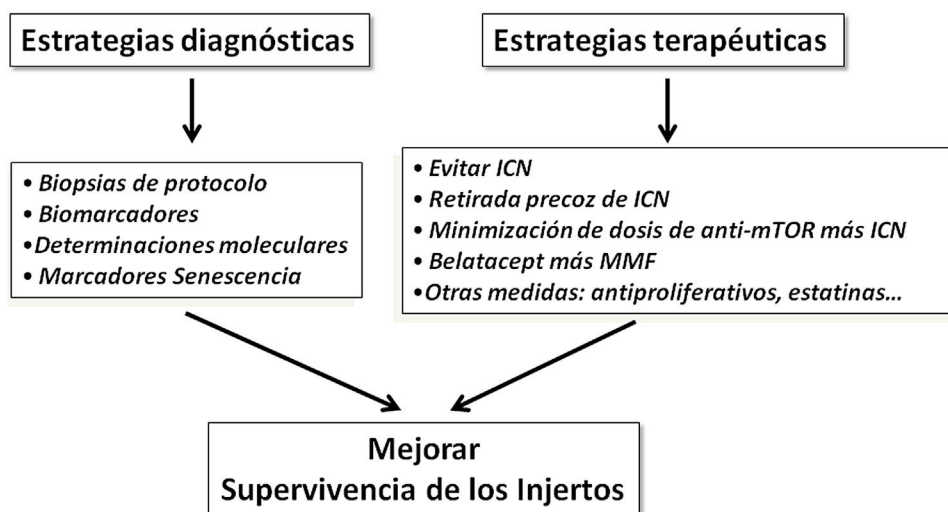


Figura 2 – Estrategias diagnósticas y medidas terapéuticas encaminadas a mejorar los resultados de supervivencia del trasplante renal. ICN: fármacos inhibidores de la calcineurina.

borderline con globulina antilinfocítica puede disminuir la aparición de lesiones crónicas y la pérdida de los injertos a medio plazo. De demostrarse un beneficio contundente en la supervivencia de los injertos con la detección y el tratamiento de estas lesiones inflamatorias subclínicas, las BP precoces (tres a seis meses) deberían ser implementadas en la práctica clínica diaria del TR en la próxima década. Asimismo, la detección de lesiones inflamatorias con BP pudiera también ser importante en pacientes con elevado riesgo de disfunción inmunológico post-TR (hipersensibilizados pre-TR, pérdida inmunológica de injerto previo, etc.) o cuando la

situación clínica lo requiera en aras de una vigilancia estrecha inmunológica. Estos aspectos, sin duda, despejarían dudas sobre el rendimiento real de la BP en el campo del TR.

Las BP son técnicas invasivas no exentas de riesgos y no todos los grupos las realizan. Por tanto, necesitamos imperiosamente en los próximos años la implementación de biomarcadores para la detección precoz e incruenta de alteraciones inmunológicas o de disfunción precoz del injerto renal en aras de llevar a cabo terapias dirigidas que mejoren la supervivencia de los injertos^{10,11}. En efecto, un punto clave en el manejo de los pacientes con TR es la identificación precoz

Tabla 1 – Algunos de los biomarcadores no invasivos analizados en el trasplante renal

Pretrasplante	Aplicación clínica	Implementación clínica
Biomarcadores urinarios derivados de la perfusión del injerto renal (e.g NGAL, acetato, KIM-1, etc.) Vesículas extracelulares	Predecir función renal retrasada y la severidad del daño isquemia-reperfusión	Aun no implementados sistemáticamente en la clínica. Se necesita más evidencia científica de su utilidad
Estratificación del riesgo de rechazo post-TR	ELISPOT de células T	Evidencia científica, pero solo implementados en algunos centros de TR
ADN libre de células (cfDNA)	Daño isquemia-reperfusión	No usado de rutina
Post-trasplante	Aplicación clínica	Implementación clínica
Creatinina plasmática y deterioro del GFR, determinación del GFR por Iohexol	Supervivencia del injerto, rechazo del injerto	Aplicable en todos los centros de TR
Marcadores derivados de la actividad del sistema inmune: Quimiocinas urinarias: CXCL9, CXCL10, CXCL13 y granzyme	Predictores de rechazo agudo y DCI	No utilizados de rutina en la práctica clínica
NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipoprotein) sérica	Función renal retrasada	No implementada de rutina en la práctica diaria
CD30 soluble	Rechazo agudo	No utilizados de rutina
Subpoblaciones linfocitarias (CD14, CD16, monocitos) en sangre y citologías aspirativas del injerto	Rechazo agudo mediado por células T	No empleados de rutina. Solo implementados en algunos centros de TR
Detección de anticuerpos anti-HLA por técnica LumineX® Detección incompatibilidades moleculares de HLA-DR/DQ (eplet)	Predictor de rechazo agudo mediado por anticuerpos	Utilizado de rutina en la práctica clínica diaria
Transcriptómica en orina: genes CD3ε mRNA, CXCL10 mRNA y 18?RNA; MicroRNA circulantes (miR-223-3p, miR-424-3p, miR-145-5p y miRNA-148a)	Rechazo agudo mediado por células T y por anticuerpos. DCI (miR-148a)	No utilizados de rutina
Proteómica y metabolómica urinaria (p. ej., CKD273)		
ADN libre de células (cfDNA)	Predictor de Rechazo agudo, DSA, nefropatía virus BK y toxicidad por ICN	No empleados de rutina
Klotho sérico, urinario y tisular	Senescencia del injerto renal	No empleado de rutina

ADN: ácido desoxirribonucleico; DCI: disfunción crónica del injerto; DSA: anticuerpos donante-específicos; GFR: tasa de filtración glomerular; HLA: antígenos leucocitarios humanos; ICN: fármacos inhibidores de la calcineurina; TR: trasplante renal.

del daño del injerto antes de que sea irreversible mediante la implementación de biomarcadores en la práctica clínica. Aunque la creatinina sérica y el deterioro de la tasa de filtración glomerular (GFR) hayan sido los biomarcadores más utilizados (a los cuales les debemos gran parte de los éxitos del TR), en la actualidad existe una avalancha de evidencia científica sobre la utilidad de biomarcadores serológicos, tisulares, celulares, moleculares y urinarios, los cuales a través del estudio de la «ómicas» (genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica) pudieran permitirnos predecir la evolución de los injertos, conocer los mecanismos patogénicos involucrados en la DCI y personalizar la inmunosupresión. La [tabla 1](#) muestra algunos de los biomarcadores que se han empleado en distintas fases del TR para predecir la función renal retrasada, tolerancia del injerto, daño de isquemia-reperfusión, o la disfunción inmunológica del injerto. Aunque muchos de ellos no se utilizan de rutina en la práctica clínica, su implementación en la próxima década pudiera mejorar, sin duda, los resultados del TR y aproximarnos al ejercicio de una medicina de precisión para tomar las decisiones clínicas más acertadas en este campo.

La recurrencia de la enfermedad primaria en el injerto es otro de los grandes retos actuales del TX, lo que explica hasta un tercio de las pérdidas de los injertos¹². Muchas glomerulonefritis consideradas de novo post-TX son en realidad recurrencias de la enfermedad primaria glomerular, y no se conocen con exactitud los mecanismos patogénicos que conducen a esta recidiva, ni los factores de riesgo que condicionan una evolución tan desfavorable. En esta línea, el paradigma lo constituye la hialinosis focal y segmentaria (HFS), una entidad que recurre frecuentemente tras el TX (30-50%), especialmente en aquellos pacientes jóvenes que debutan inicialmente con proteinuria masiva, y que pudiera estar generada por mutaciones (30%) en genes específicos (NPHS1, NPHS2, WT1) que afectan a la permeabilidad glomerular^{13,14}. Algunos marcadores urinarios de recurrencia de esta entidad han despertado interés en los últimos años como la Apo A1b modificada. La presencia de esta proteína en orina se ha observado en el 93% de los enfermos que sufrieron una recidiva post-TX de la HFS, mientras que esto solo se observó en el 9% de aquellos con HFS que no presentaron recidivas. Esto confiere a esta proteína una alta sensibilidad y especificidad (93,4 y 91%, respectivamente)

para el diagnóstico de recurrencia de HFS. Este sorprendente hallazgo abre una puerta a la esperanza en el manejo post-TX de esta enfermedad^{15,16}. Al mismo tiempo, nos debe hacer reflexionar sobre la conveniencia de potenciar el diagnóstico genético en las unidades de Nefrología.

El diagnóstico precoz de la infección por virus BK puede permitir la reducción de la inmunosupresión y la mejoría de esta entidad en un alto porcentaje de pacientes. La utilización de dosis bajas de fármacos anti-mTOR e inhibidores de la calcineurina (ICN) en ensayos clínicos controlados ha demostrado una menor incidencia de infección BK sin menoscabo de la potencia inmunosupresora¹⁷. Esta estrategia pudiera ser extensible a aquellos pacientes que reciban un segundo TR tras la pérdida del primer injerto por esta infección. Al margen de la reducción de la inmunosupresión, no existe una terapia efectiva frente a esta infección. El empleo de brincidofovir ha demostrado ser efectivo para disminuir la replicación viral en células epiteliales humanas¹⁸. Por tanto, este fármaco pudiera ser una alternativa de futuro para estos pacientes junto con la administración parenteral inmunoglobulinas.

Tras el TX se produce una pérdida lenta de la función de los injertos. Por tanto, se necesita inexcusablemente la aplicación de índices pronósticos que incluyan factores de riesgo comorbidos y medidas subordinadas de la supervivencia, para estimar con mayor precisión la supervivencia, la calidad del injerto o el riesgo de función renal retrasada (FRR) en aras de tomar las decisiones terapéuticas más acertadas, recomendar estilos saludables de vida e individualizar la inmunosupresión (fig. 3). En este sentido, durante los últimos años se han generado múltiples score de riesgo para pérdida del injerto y la FRR que han sido validados interna y externamente, que pudieran ayudar a emprender intervenciones dirigidas que minimicen la tasa de pérdida de injertos tras el TX^{19,20}. En cualquier caso, es posible que sea el momento de implementar las herramientas de la inteligencia artificial (*matching learning*, redes neuronales, *big data*) que incorporen infinidad de datos (clínicos, genéticos, factores ambientales y demográficos) para predecir más rigurosamente la evolución de los injertos^{21,22}.

Estrategias terapéuticas

Desde la mitad del siglo XX se han desarrollado nuevas estrategias inmunosupresoras dirigidas a disminuir la tasa de rechazos agudos precoces y minimizar las complicaciones relacionadas con el TX con aceptable rendimiento terapéutico. Sin embargo, la supervivencia de los injertos y de los pacientes a más largo plazo no ha llevado un camino paralelo²³. En efecto, durante las dos últimas décadas se han ensayado diferentes esquemas terapéuticos para alcanzar tales objetivos sin menoscabo de garantizar la seguridad del paciente (fig. 2). La retirada de esteroides, la minimización o retirada de ICN, la doble minimización de ICN y fármacos anti-mTOR, las nuevas formulaciones de tacrolimus o el empleo de belatacept son algunos ejemplos de estas medidas que pretenden mejorar los resultados del TR a más largo plazo en términos de supervivencia. En este sentido, la retirada precoz de esteroides en pacientes de bajo riesgo inmunológico optimiza el perfil metabólico y cardiovascular, pero esta medida pudiera facilitar la aparición de lesiones crónicas del injerto en los dos primeros años post-TR, especialmente en aquellos enfermos

con inflamación subclínica subyacente⁸. Asimismo, la utilización de dosis reducida de ICN y everolimus ha mostrado ser muy eficaz para prevenir la tasa de rechazos agudos y la aparición de DSA tras los dos primeros años de seguimiento, con una adicional menor tasa de infecciones oportunistas post-TR y potenciales efectos beneficiosos cardiovasculares y antitumorales²⁴. La aplicación de sistemas de predicción proyectada de la supervivencia del injerto (sistema iBOX) ha mostrado que este régimen terapéutico no es inferior a la terapia convencional de un ICN más micofenolato mofetil en términos de supervivencia²⁵. Por tanto, esta estrategia se vislumbra como una alternativa terapéutica segura y eficaz para los próximos años en el campo del TR. La donación tras parada cardiorrespiratoria constituye en la actualidad el 25-30% de todas las donaciones renales y seguirá incrementándose en los próximos años. Los receptores de estos injertos se podrían beneficiar de recibir inducción (basiliximab o timogobulina), independientemente del riesgo inmunológico. Esto permitiría la administración retrasada de los ICN para minimizar el impacto de la isquemia-repercusión y la función retrasada del injerto. Finalmente, el empleo parenteral de bloqueantes de la co-estimulación como belatacept en pautas sin ICN, ha demostrado que pudiera optimizar la función renal y minimizar la aparición de la disfunción crónica del injerto, al mismo tiempo que garantiza la adherencia terapéutica²⁶. Finalmente, el empleo de tacrolimus de liberación prolongada pudiera permitir un perfil de seguridad similar a otras formulaciones de liberación inmediata sin menoscabo de su potencia inmunosupresora²⁷.

Con todo, estas estrategias terapéuticas se enfrentan en la actualidad a importantes retos clínicos y socio-sanitarios como el desarrollo frecuente de DSA detectados mediante la técnica de Luminex[®] y la creciente tasa de rechazos mediados por anticuerpos, la mayor incidencia de donante longevos, los pacientes más añosos sensibles a los potentes inmunosupresores, o el incremento del gasto sanitario, lo que pudiera poner en peligro la sostenibilidad del sistema sanitario.

¿De qué estrategias disponemos para prolongar la supervivencia de los pacientes?

Prolongar la supervivencia del paciente es otro de los grandes retos del TX para los próximos años, a través de minimizar las complicaciones inherentes al TX (cardiovasculares, infecciosas, neoplásicas y metabólicas); implementando documentos de consenso y guías clínicas que ayuden a esta labor; optimizando los múltiples modelos predictivos de supervivencia que se han generado en esta población de riesgo, especialmente en pacientes frágiles; seleccionando y priorizando pacientes en riesgo en lista de espera (LE); y aplicando de nuevas tecnologías para facilitar el manejo clínico de estos enfermos.

Un problema clínico emergente y muy frecuente que condiciona un impacto negativo sobre la supervivencia de los pacientes con TR ha sido la diabetes mellitus post-TR (DMPT). En los últimos años se han diseñado estrategias inmunosupresoras para minimizar esta complicación y se ha profundizado en los mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo de la misma, que descansan básicamente en la inhibición intracelular de la vía m-TOR y la toxicidad de la célula beta

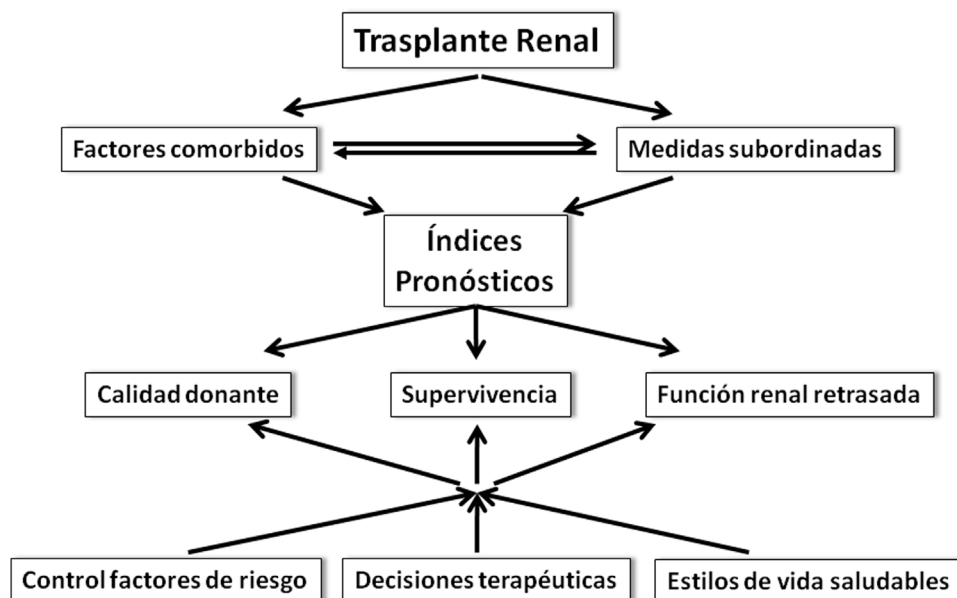


Figura 3 – Interacción entre índices pronósticos, supervivencia y decisiones terapéuticas en trasplante renal.

pancreática a través de su potencial plasticidad para transformarse en células alfa²⁸⁻³⁰. Los fármacos inhibidores del co-transportador-2 tubular sodio-glucosa (iSGLT2) y los agonistas del receptor del péptido-1 glucagon-like (GLP-1) han mostrado un claro beneficio cardiovascular y renal en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica³¹. Por tanto, es esperable que la administración de estos fármacos en los próximos años en enfermos diabéticos con TR pudieran mejorar también el perfil metabólico y cardiovascular de esta población, lo que redundará en unos mejores resultados de la supervivencia. Asimismo, la insulinización precoz tras el TR pudiera prevenir la aparición de la DMPT, pero el precio a pagar puede ser una mayor tasa de hipoglucemias post-TR³². Con todo, se necesitan estudios controlados en estos enfermos que aporten evidencia científica robusta para su implementación clínica.

Asimismo, se han elaborado documentos de consenso y guías clínicas entre sociedades científicas y de redes de investigación para el manejo de las complicaciones infecciosas oportunistas más frecuentes y su prevención en estos enfermos que pudieran contribuir sin duda a incrementar la supervivencia en los pacientes trasplantados en la próxima década³³⁻³⁵. Las recientes lecciones aprendidas del impacto que generó la pandemia por COVID-19 en los pacientes con TX, también hará que en un futuro cercano tomemos las medidas terapéuticas y profilácticas oportunas frente a otras pandemias venideras con el consenso multidisciplinar de otras sociedades científicas.

La predicción de la supervivencia mediante la adecuada incorporación de factores comorbidos y medidas subordinadas en modelos predictivos puede contribuir a tomar las mejores decisiones terapéuticas y mejorar la supervivencia, especialmente en pacientes de riesgo elevado e intermedio. En los últimos 15 años se han elaborado múltiples modelos predictivos, los cuales predicen la mortalidad con elevado índice de concordancia, y todos han sido validados interna-

o externamente en otras poblaciones^{19,36}. Recientemente, se ha desarrollado un score de predicción de infecciones post-TX a través de simples variables clínicas que facilitará el manejo clínico de estas complicaciones en los primeros meses post-TX³⁷. Adicionalmente, si estos modelos predictivos se elaboran a través de herramientas de inteligencia artificial, incorporando en los diferentes modelos múltiples datos del proceso del TX, obviamente, se optimizará la capacidad de predicción de la supervivencia de los pacientes, lo cual ayudará a establecer esquemas terapéuticos encaminados a disminuir la mortalidad post-TX.

A pesar de la intensa actividad de TR a lo largo del mundo, las LE para TR permanecen estables con el paso de los años³⁸. La mortalidad de los enfermos en LE no es despreciable (8-10% año) y esta se incrementa sustancialmente en los pacientes longevos con mayor comorbilidad³⁹. Por tanto, identificar a los pacientes en riesgo de muerte en LE pudiera contribuir a priorizar a estos pacientes para recibir un injerto renal y, consecuentemente, ayudar a mejorar la supervivencia. En esta línea, en un estudio europeo realizado en 3.857 pacientes listados para TX entre 1984-2012, se elaboró un modelo de riesgo compuesto que incluía cuatro variables clínicas (edad > 50 años, la presencia de un catéter central al inicio de la diálisis y un índice de Charlson > 3), usando modelos estadísticos robustos como el análisis de riesgos competitivos para predecir la mortalidad de estos pacientes, de manera que el riesgo de muerte se incrementaba significativamente en cada nivel de riesgo⁴⁰. Indudablemente, la futura aplicación de métodos de inteligencia artificial también mejorará sustancialmente la capacidad de predicción en estos pacientes.

Por otra parte, la detección de la fragilidad en los enfermos en LE para TR pudiera ser también muy útil en la práctica clínica para identificar pacientes en riesgo de muerte precoz y optimizar su situación en LE mediante programas de prehabilitación multidisciplinar desarrollados para tal fin que

incluyen fisioterapia, medidas nutricionales y apoyo psicológicos durante el periodo de LE. Estos programas pudieran mitigar los efectos de la fragilidad y la mala condición física post-TR, y con ello mejorar los resultados de supervivencia en estos enfermos^{41,42}. Finalmente, la identificación de pacientes en LE en riesgo de desarrollar DMPT pudiera ser también una medida adicional para evitar, no solo la comorbilidad, mientras permanecen en LE, sino durante su evolución post-TR.

Todo ello, nos lleva a la reflexión sobre el aprovechamiento de nuevas tecnologías en el campo del TR a semejanza de otros países de nuestro entorno, como la consultoría virtual, el desarrollo de aplicaciones informáticas para garantizar la adherencia, el cumplimiento terapéutico y las interacciones medicamentosas, la generación de dispositivos electrónicos para la monitorización y control en LE o institucionalizar sistemáticamente la consulta de enfermedad renal crónica avanzada para optimizar el manejo de los pacientes con función renal muy deteriorada antes de la realización del TR. En efecto, en pacientes con pérdida importante de la función del injerto, el manejo adecuado de la inmunosupresión y las comorbilidades asociadas a la enfermedad renal crónica pudiera disminuir la mortalidad de esta población mientras esperan una segunda oportunidad de TR^{43,44}.

¿Cómo podemos incrementar la obtención de órganos y mejorar su asignación?

Se hacen muchos trasplantes renales en el mundo. Concretamente, según los datos del *Global Observatory on Donation and Transplantation* (GOTD) en el 2019, se realizaron en el mundo más de 100.000 TX de los cuales el 37% fueron TX con donante de vivo, pero esto solo cubriría el 10% de las necesidades actuales de TX a nivel mundial. Por tanto, se necesita imperiosamente aumentar la actividad de TX a través de potenciar la donación en asistolia, incrementar el TX con donante de vivo, promocionar el TX anticipado, así como mejorar la política de intercambio de órganos y optimizar herramientas clínicas e histológicas para el descarte de órganos. Expongamos algunos argumentos que apoyan estas estrategias.

Un reciente estudio observacional multicéntrico realizado en Inglaterra, que revisó una década de experiencia con donación en asistolia, demostró que no hubo diferencias ni en la supervivencia del injerto ni en la supervivencia del paciente entre la donación de muerte encefálica y la donación tras la parada cardíaca tipo III tras 10 años de seguimiento, lo cual abre una puerta más para ampliar el pool de donantes en nuestros pacientes e incrementar la actividad de TX⁴⁵.

El TR con donante vivo ofrece mejores resultados que el TR con donante fallecido como se ha demostrado en diferentes estudios observacionales⁴⁶. Sin embargo, la actividad de TR con donante vivo no se ha modificado sustancialmente en los últimos años. Por el contrario, se ha observado un descenso preocupante de esta actividad, incluido nuestro país. Ante este escenario se creó un grupo de trabajo formado por diferentes equipos de TR de la geografía nacional, expertos en TR de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.), de la Sociedad Española de Trasplante (SET) y la ONT. Este grupo diseñó un cuestionario de autoevaluación sobre la actividad de TR con donante vivo que fue cumplimentado por las 33 unidades

de TR de donante vivo activas en España, con la intención de identificar potenciales causas que condicionaran el descenso de la actividad de este tipo de trasplantes en España y su posible relación con la gestión del proceso de donación de vivo. De esta manera, se identificaron debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades (análisis DAFO) de esta actividad, que han permitido elaborar recomendaciones específicas dirigidas a mejorar cada una de las fases del proceso de donación en vida⁴⁷. Cabe esperar que este documento pudiera contribuir a mejorar la actividad del TR con donante vivo en nuestro país.

Por otra parte, dado el riesgo de mortalidad que imprime la permanencia en diálisis, el TR anticipado puede optimizar los resultados en términos de supervivencia en aquellos enfermos en los que se prevea larga permanencia en diálisis (grupo sanguíneo B, jóvenes, hipersensibilizados, etc.). En este sentido, un estudio observacional realizado a través de la base de datos del registro francés de trasplantes de órganos con más de 22.000 pacientes, mostró que el TR anticipado ofrece mejor supervivencia que permanecer en diálisis, incluido periodos cortos de tiempo (< 6 meses)⁴⁸. Presumiblemente, esto pudiera aclarar muchas dudas sobre la conveniencia de priorizar esta actividad ante cualquier tiempo de permanencia en diálisis.

Las LE han incrementado en muchos países de nuestro entorno y, como era de esperar, esto aumenta la morbimortalidad de los pacientes candidatos a un TR. Por tanto, los sistemas de asignación pudieran ayudar a garantizar la utilidad de los injertos y la equidad en el acceso a los mismos, lo que redundaría en una reducción del número de pacientes prevalentes en LE. Aunque se han identificado escalas dicotómicas para una correcta asignación como la presencia o no de donante expandido o la cuantificación de pacientes hipersensibilizados mediante la determinación del *panel reactive antibodies* (PRA), las escalas continuas como el *Kidney Donor Profile Index* (KDPI) o el cálculo del *Estimated Post-Transplant Survival* (EPTS) pudieran mejorar la selección y asignación de órganos^{49,50}. Con todo, estos sistemas de asignación tienen moderada capacidad para discriminar entre similares donantes, lo cual puede conducir a imprecisiones en la asignación. Es por ello, que sofisticados programas de *matching* entre donante-receptor constituyen nuevos retos de futuro que pudieran incrementar la disponibilidad de los injertos y la equidad en la asignación tras la donación.

En la figura 4 se propone un algoritmo para la asignación de órganos, tratamiento inmunosupresor y seguimiento posterior en pacientes en LE, combinando el nivel de sensibilización humoral y celular frente a los antígenos leucocitarios humanos (HLA), y el grado de incompatibilidad HLA entre donante-receptor, a partir de las evidencias científicas que indican los diferentes grados de riesgo inmunológico post-TR⁵¹⁻⁵³. La sensibilización humoral se evaluará mediante el PRA; la sensibilización celular se determinará mediante el ensayo ELISPOT, y la incompatibilidad HLA utilizando tanto el nivel antigénico como el molecular. A título de ejemplo, un paciente con un PRA negativo más un ensayo ELISPOT negativo junto con un grado de incompatibilidad bajo, sería susceptible de una terapia inmunosupresora disminuida. Las restantes combinaciones de la estratificación propuesta nos indicarían los regímenes de inmunosupresión y el seguimiento post-TR más apropiado acorde al algoritmo propuesto. Asimismo, en

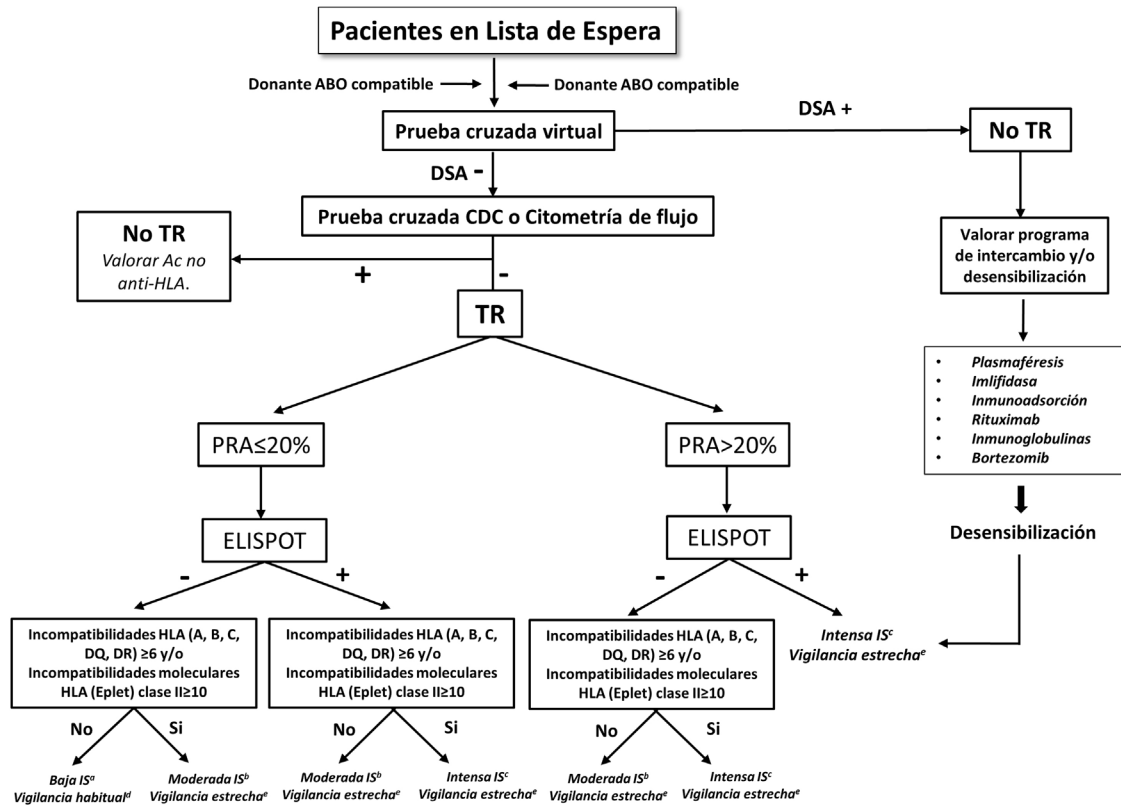


Figura 4 – Algoritmo para la asignación de injertos, esquema inmunosupresor y monitorización post-TR acorde al riesgo inmunológico pre-TR.

DSA: anticuerpos anti-HLA donante específicos; IS: inmunosupresión; PAR: anticuerpos reactivos frente al panel; TR: trasplante renal.

^aBaja inmunosupresión incluye tacrolimus más micofenolato mofetil o dosis minimizadas de tacrolimus y everolimus, o monoterapia con tacrolimus, sin inducción ni prednisona de mantenimiento.

^bModerada inmunosupresión: prednisona, tacrolimus y micofenolato mofetil o ácido micofenólico con o sin inducción con basiliximab. Como alternativa prednisona y dosis reducidas de tacrolimus y everolimus.

^cIntensa inmunosupresión: Inducción con timoglobulina o Grafalón[®] más triple terapia prednisona, tacrolimus y micofenolato mofetil o ácido micofenólico.

^dSeguimiento convencional post-TR acorde a las características del centro y del paciente

^eLlevar a cabo de manera individualizada la vigilancia de la adherencia terapéutica, biopsias de protocolo y uso de biomarcadores específicos de disfunción inmunológica.

receptores con PRA>90% que no encuentran donantes en programas de intercambio, en presencia de un DSA, sería también recomendable valorar el tratamiento desensibilizante pre-TR (plasmaféresis, imlifidasa, inmunoglobulinas, etc.). Independientemente de la valoración del riesgo inmunológico, la implementación de otros algoritmos en función del binomio edad donante-receptor o las características de donante y receptor también podrían facilitar la asignación de órganos para TR y con ello, mejorar los resultados de supervivencia.

Finalmente, las estrategias de inducción de tolerancia, el desarrollo de la nanomedicina, la generación de órganos bioartificiales a través de la edición y clonación de genes para optimizar el xenotrasplante, la terapia celular mediante macrófagos reguladores o la utilización de stem cells para la obtención de órganos funcionantes, son algunas de las apasionantes estrategias de futuro para incrementar el pool de órganos y reducir las LE de nuestros pacientes^{54,55}. Con

todo, estos procedimientos tienen ventajas y limitaciones, y muchos están en fases de experimentación alejadas aun de la aplicación en humanos. Por ello, necesitamos un trabajo multidisciplinar y un esfuerzo colectivo para que esto se convierta en realidad en la década futura.

Investigación y formación de los profesionales sanitarios en trasplante renal

Investigación

Nuestro país está a la cabeza de la actividad trasplantadora en el mundo, pero la actividad investigadora clínica y básica en el campo del TR no lleva un camino paralelo, como ocurre en otros países europeos de nuestro entorno. En esta línea, desde el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) se ha promocionado e

incentivado la investigación en las enfermedades renales, a través de la creación de las Redes de Investigación, donde se inició su recorrido la Red de Investigación Renal (RedInRen), la cual contemplaba dos grandes programas desde su financiación por el ISCIII: la enfermedad renal crónica y el trasplante renal. Concretamente, el programa de TR lo constituían 16 grupos de TR con investigadores clínicos y básicos repartidos por toda la geografía nacional, que desarrollan una importante actividad investigadora condensada en tres grandes bloques de trabajo. Estos bloques o paquetes de trabajo (*workpackage*) están coordinados por sus líderes respectivos y aglutinan la investigación puntera en el terreno clínico y básico del TR. La inmunosupresión personalizada, la evaluación de la respuesta humoral y el estudio de las complicaciones post-TR representan la cabecera de la mayor parte de la investigación que se realiza en España en el campo del TR a través de la RedInRen. Actualmente, el ISCIII ha reformulado recientemente las antiguas Redes de Investigación transformándola en Redes de Investigación Cooperativa Orientadas a Resultados en Salud (RICORS) donde, obviamente, se han incorporado los grupos de investigación de las enfermedades renales que han pertenecido previamente a la RedInRen, incluidos aquellos grupos con líneas más específicas en el campo del TR⁵⁶. Al margen de las iniciativas individuales y de las Redes de Investigación, la investigación médica española también se vehiculiza a través de los Institutos de Investigación dependientes del ISCIII que dan cabida a numerosos grupos pertenecientes a los mismos y que, a través de las instituciones sanitarias o de las universidades correspondientes, llevan a cabo una intensa y prolífica actividad investigadora en el campo de las enfermedades renales y el TX.

Formación permanente de los profesionales sanitarios

Potenciar la formación en trasplante es otro de los grandes retos para la próxima década en el campo del TX a través de cursos formativos, talleres en metodología y estadística, espacios para la formación del personal sanitario en reuniones científicas y congresos, becas de formación o estancias en centros de excelencia, pero obviamente para alcanzar este objetivo se necesita inexcusablemente el apoyo de la industria farmacéutica, las sociedades científicas y la administración sanitaria. La Sociedad Española de Trasplante (SET) está comprometida con este cometido desde sus orígenes y prueba de ello lo constituye el proyecto Prometeo, el cual está dedicado a profundizar en los temas claves del TR donde participan diferentes grupos nacionales con intensa actividad en TR para generar evidencia, especialmente en aquellos apartados donde existe un vacío de conocimiento.

Optimizar la recogida de la información mediante registros

En general, los registros de una actividad médica o quirúrgica aportan datos clínicos y epidemiológicos esenciales para conocer el estado de salud de la población y la calidad y el coste de los servicios médicos, orientando a los gestores sanitarios a establecer prioridades y estrategias específicas en la planificación sanitaria de diferentes entidades

clínicas, incluido el TR⁵⁷⁻⁶¹. En efecto, los registros nos permiten observar la práctica clínica real, nos aportan datos clínicos y epidemiológicos esenciales (incidencia, prevalencia, supervivencia), así como indicadores de calidad y proporciona información y asesoramientos a agencias sanitarias, incrementando el nivel de evidencia⁶²⁻⁶⁵. Representan, por tanto, una actividad científico-asistencial que contribuye a mejorar los resultados en cualquier área de la Medicina, incluido el TR.

Existen algunas cuestiones esenciales en el campo del TR como los resultados de supervivencia, la actividad del TR donante vivo, las políticas de obtención de órganos y las estrategias de distribución de los mismos, o las políticas de priorización de pacientes en LE para TR, que solo se pueden contestar adecuadamente si tenemos una información precisa y veraz recogida en los registros, dado el largo tiempo requerido para la obtención de los *end-point* clínicos y el elevado consumo de recursos que requieren. Muchos registros internacionales y nacionales de TR proporcionan una información muy útil sobre aspectos esencialmente epidemiológicos como el número de pacientes en LE, las características de los donantes o el volumen de TR realizados, pero no todos aportan información pormenorizada sobre los resultados del TR en términos de supervivencia o sobre el rendimiento de los programas de TR. En esta dirección, los registros científicos y epidemiológicos tienen la obligación de proporcionar información sobre la trayectoria de los programas de TR y los datos de supervivencia, evitando con ello controversias derivadas de publicaciones específicas de algunos programas⁶⁶. Con estas premisas, los informes de los registros de TR pueden ser utilizados con garantías y credibilidad por las agencias reguladoras, centros de TR, compañías de seguros, asociaciones de pacientes e instituciones sanitarias. Por ejemplo, gracias a la información recogida en los registros hemos podido conocer el verdadero alcance clínico y epidemiológico que ha originado la pandemia por COVID-19 en los pacientes renales, incluidos los pacientes en LE y con TR, a lo largo del mundo⁶⁷⁻⁷¹. Pero, indudablemente, para alcanzar algunos de estos objetivos, los registros deben de elaborarse a través de procesos sistemáticos estandarizados y ajustarse a las normas de calidad establecidas con el empleo de potentes y fiables herramientas estadísticas. En otras palabras, necesitan inexcusablemente análisis estadísticos apropiados y potentes en aras de generar datos clínicos fehacientes. Es este sentido, es recomendable seguir una guía (*checklist*) con los pasos a seguir para el análisis adecuado de registros y estudios observacionales, especialmente cuando se utilizan modelos de regresión. Esto puede constituir una herramienta muy útil para el análisis e interpretación de los registros⁷².

Por otra parte, los registros pueden incrementar el nivel de evidencia complementándose con los ensayos clínicos, los cuales tienen en ocasiones importantes limitaciones de índole poblacional para proporcionar conclusiones contundentes. Esto sin duda, puede proyectar a los registros a la escala jerárquica más alta de la evidencia. Actualmente, existe una pléyade de ejemplos de grandes publicaciones científicas en todo el mundo derivada de registros nacionales, especialmente del registro americano, que detectan problemas de salud y factores de riesgo para la supervivencia de injertos y pacientes con TR^{38,40,59,60,73}.

En nuestro país contamos con registros muy valiosos, como el de Donación y Trasplante de la ONT, los registros autonómicos de diálisis y TR y los registros de trasplantes de las diferentes sociedades científicas, los cuales han resultado muy útiles a la comunidad científica de nuestro país. Sirva como ejemplo la valiosa información aportada por el registro de la ONT-SEN sobre los aspectos epidemiológicos y evolutivos de los pacientes renales, incluidos los enfermos con TR, que sufrieron recientemente el azote de la pandemia por COVID-19⁶⁹. Sin duda, la integración de los diferentes registros de trasplantes de la comunidad científica de un país pudiera incrementar la calidad y credibilidad de los mismos. Por otra parte, cuestiones de carácter socio-sanitarias o administrativas que conlleven la fragmentación de los registros científicos de un país, pudieran debilitar la validez y contundencia de los mismos. El empleo de sistemas diferentes o incompatibles en la recogida de información y un ingente consumo de tiempo y recursos apoyan la debilidad de esta estrategia y no garantizan la precisión ni la cumplimentación de los datos. Por tanto, se hace absolutamente necesaria la integración de toda la información en un registro único liderado y custodiado por la ONT, donde participen los integrantes de registros autonómicos y las sociedades científicas, que garantice una información fiable y creíble a la comunidad científica y a la población general. En paralelo, esto puede permitir comparaciones epidemiológicas entre comunidades y otros registros internacionales.

Conclusiones

En la próxima década debemos de afrontar algunos retos para mejorar aún más, si cabe, los resultados del TR en términos de supervivencia.

Algunas estrategias para reducir la tasa de pérdida de los injertos y reducir la mortalidad en LE y tras el TR pudieran contribuir a prolongar la supervivencia de estos enfermos.

El incremento de la actividad del TR con donante vivo, la donación en asistolia, el trasplante anticipado y en un futuro no muy lejano, la generación de órganos bioartificiales a través de la edición-clonación de genes o la terapia celular pudieran garantizar la utilidad de los injertos y la equidad en el acceso a los mismos, lo que permitiría una reducción del número de pacientes en LE.

La investigación de excelencia en el campo del TR y una adecuada formación de los profesionales sanitarios facilitaría la implementación de estrategias para mejorar los resultados de supervivencia.

Los registros de TR son de mucha utilidad porque nos permiten identificar factores de riesgo en esta población y facilitan contrastar la información con otros registros nacionales e internacionales, pudiendo contribuir a establecer estrategias que mejoren los resultados del TR.

Financiación

Este estudio fue apoyado en parte por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad de España del Instituto de Salud Carlos III (FIS P117/02043), cofinanciado por el Fondo

Europeo de Desarrollo Regional-FEDER, RETICS (REDINREN, RD16/0009, RD16/0009/0006).

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725-30.
2. Gill JS, Schaeffner E, Chadban S, Dong J, Rose C, Johnston O, et al. Quantification of the early risk of death in elderly kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13:427-32.
3. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolckoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med.* 2002;346:580-90.
4. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-Term Survival after Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2021;385:729-43.
5. Moreso F, Ibernón M, Goma M, Carrera M, Fulladosa X, Hueso M, et al. Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. *Am J Transplant.* 2006;6:747-52.
6. Mehta RB, Tandukar S, Jorgensen D, Randhawa P, Sood P, Puttarajappa C, et al. Early subclinical tubulitis and interstitial inflammation in kidney transplantation have adverse clinical implications. *Kidney Int.* 2020;98:436-47.
7. Seifert ME, Agarwal G, Bernard M, Kasik E, Raza SS, Fatima H, et al. Impact of Subclinical Borderline Inflammation on Kidney Transplant Outcomes. *Transplant Direct.* 2021;7:e663.
8. Hernández D, Alonso-Titos J, Vázquez T, León M, Caballero A, Cobo MA, et al. Clinical Relevance of Corticosteroid Withdrawal on Graft Histological Lesions in Low-Immunological-Risk Kidney Transplant Patients. *J Clin Med.* 2021;10:10.
9. Couvrat-Desvergnès G, Foucher Y, Le Borgne F, Dion A, Mourad G, Ladrrière V, et al. Comparison of graft and patient survival according to the transplantation centre policy for 1-year screening biopsy among stable kidney recipients: a propensity score-based study. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:703-11.
10. O'Callaghan JM, Knight SR. Noninvasive biomarkers in monitoring kidney allograft health. *Curr Opin Organ Transplant.* 2019;24:411-5.
11. Brunet M, Millan O. Getting immunosuppression just right: the role of clinical biomarkers in predicting patient response post solid organ transplantation. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14:1467-79.
12. Cosio FG, Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2017;91:304-14.
13. Messina M, Gallo E, Mella A, Pagani F, Biancone L. Update on the treatment of focal segmental glomerulosclerosis in renal transplantation. *World J Transplant.* 2016;6:54-68.
14. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 2002;347:103-9.
15. Lopez-Hellin J, Cantarell C, Jimeno L, Sanchez-Fructuoso A, Puig-Gay N, Guirado L, et al. A form of apolipoprotein a-I is found specifically in relapses of focal segmental glomerulosclerosis following transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13:493-500.

16. Puig-Gay N, Jacobs-Cacha C, Sellarès J, Guirado L, González-Roncero F, Jiménez C, et al. Apolipoprotein A-Ib as a biomarker of focal segmental glomerulosclerosis recurrence after kidney transplantation: diagnostic performance and assessment of its prognostic value - a multi-centre cohort study. *Transpl Int.* 2019;32:313-22.
17. Tedesco-Silva H, Pascual J, Viklicky O, Basic-Jukic N, Cassuto E, Kim DY, et al. Safety of Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in De Novo Kidney Transplants: An Analysis From the Randomized TRANSFORM Study. *Transplantation.* 2019;103:1953-63.
18. Tylden GD, Hirsch HH, Rinaldo CH. Brincidofovir (CMX001) inhibits BK polyomavirus replication in primary human urothelial cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:3306-16.
19. Hernández D, Alonso-Titos J, Armas-Padrón AM, Ruiz-Esteban P, Cabello M, López V, et al. Mortality in Elderly Waiting-List Patients Versus Age-Matched Kidney Transplant Recipients: Where is the Risk? *Kidney Blood Press Res.* 2018;43:256-75.
20. Loupy A, Aubert O, Orandi BJ, Naesens M, Bouatou Y, Raynaud M, et al. Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: international derivation and validation study. *BMJ.* 2019;366:l4923.
21. Briceño J, Ayllón MD, Ciria R. Machine-learning algorithms for predicting results in liver transplantation: the problem of donor-recipient matching. *Curr Opin Organ Transplant.* 2020;25:406-11.
22. Briceño J. Artificial intelligence and organ transplantation: challenges and expectations. *Curr Opin Organ Transplant.* 2020;25:393-8.
23. Chapman JR. What are the key challenges we face in kidney transplantation today? *Transplant Res.* 2013;2:S1.
24. Berger SP, Sommerer C, Witzke O, Tedesco H, Chadban S, Mulgaonkar S, et al. Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from the TRANSFORM study. *Am J Transplant.* 2019;19:3018-34.
25. Aubert O, Divard G, Pascual J, Oppenheimer F, Sommerer C, Citterio F, et al. Application of the iBox prognostication system as a surrogate endpoint in the TRANSFORM randomised controlled trial: proof-of-concept study. *BMJ Open.* 2021;11:e052138.
26. Bray RA, Gebel HM, Townsend R, Roberts ME, Polinsky M, Yang L, et al. Posttransplant reduction in preexisting donor-specific antibody levels after belatacept- versus cyclosporine-based immunosuppression: Post hoc analyses of BENEFIT and BENEFIT-EXT. *Am J Transplant.* 2018;18:1774-82.
27. Rostaing L, Bunnapradist S, Grinyó JM, Ciechanowski K, Denny JE, Silva HT, et al. Novel Once-Daily Extended-Release Tacrolimus Versus Twice-Daily Tacrolimus in De Novo Kidney Transplant Recipients: Two-Year Results of Phase 3, Double-Blind. Randomized Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:648-59.
28. Torres A, Hernández D, Moreso F, Serón D, Burgos MD, Pallardó LM, et al. Randomized Controlled Trial Assessing the Impact of Tacrolimus Versus Cyclosporine on the Incidence of Posttransplant Diabetes Mellitus. *Kidney Int Rep.* 2018;3:1304-15.
29. Rodríguez-Rodríguez AE, Donate-Correa J, Rovira J, Cuesto G, Luis-Ravelo D, Fernandes MX, et al. Inhibition of the mTOR pathway: A new mechanism of β cell toxicity induced by tacrolimus. *Am J Transplant.* 2019;19:3240-9.
30. Triñanes J, Rodríguez-Rodríguez AE, Brito-Casillas Y, Wagner A, De Vries APJ, Cuesto G, et al. Deciphering Tacrolimus-Induced Toxicity in Pancreatic β Cells. *Am J Transplant.* 2017;17:2829-40.
31. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2021;372:m4573.
32. Schwaiger E, Krenn S, Kurnikowski A, Bergfeld L, Pérez-Sáez MJ, Frey A, et al. Early Postoperative Basal Insulin Therapy versus Standard of Care for the Prevention of Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation: A Multicenter Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:2083-98.
33. Aguado JM, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Cordero E, Fortún J, Gudiol C, et al. Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando).* 2018;32:36-57.
34. Torre-Cisneros J, Aguado JM, Caston JJ, Almenar L, Alonso A, Cantisán S, et al. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando).* 2016;30:119-43.
35. Fernández-Ruiz M, Arias M, Campistol JM, Navarro D, Góñez-Huertas E, Gómez-Márquez G, et al. Cytomegalovirus prevention strategies in seropositive kidney transplant recipients: an insight into current clinical practice. *Transpl Int.* 2015;28:1042-54.
36. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Weinhandl ED. A simple tool to predict outcomes after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:947-60.
37. Fernández-Ruiz M, Seron D, Alonso Á, Lora D, Hernández D, González E, et al. Derivation and external validation of the SIMPLICITY score as a simple immune-based risk score to predict infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2020;98:1031-43.
38. Hart A, Lentine KL, Smith JM, Miller JM, Skeans MA, Prentice M, et al. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2021;21 Suppl 2:21-137.
39. Schold J, Srinivas TR, Sehgal AR, Meier-Kriesche HU. Half of kidney transplant candidates who are older than 60 years now placed on the waiting list will die before receiving a deceased-donor transplant. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1239-45.
40. Hernandez D, de la Nuez PC, Muriel A, Ruiz-Esteban P, González-Molina M, Burgos D, et al. Clinical assessment of mortality risk in renal transplant candidates in Spain. *Transplantation.* 2014;98:653-9.
41. Pérez-Sáez MJ, Arias-Cabrales CE, Dávalos-Yerovi V, Redondo D, Faura A, Vera M, et al. Frailty among chronic kidney disease patients on the kidney transplant waiting list: the sex-frailty paradox. *Clin Kidney J.* 2022;15:109-18.
42. Pérez-Sáez MJ, Gutiérrez-Dalmau Á, Moreso F, Rodríguez Mañas L, Pascual J. Frailty and kidney transplant candidates. *Nefrologia (Engl Ed).* 2021;41:237-43.
43. Agrawal N, Pavlakis M. Caring for the patient with a failing allograft: challenges and opportunities. *Curr Opin Organ Transplant.* 2019;24:416-23.
44. Hernandez D, Muriel A, Castro de la Nuez P, Alonso-Titos J, Ruiz-Esteban P, Duarte A, et al. Survival in Southern European patients waitlisted for kidney transplant after graft failure: A competing risk analysis. *PLoS One.* 2018;13:e0193091.
45. Bell R, Farid S, Pandanaboyana S, Upasani V, Baker R, Ahmad N. The evolution of donation after circulatory death renal transplantation: a decade of experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:1788-98.
46. Rehse G, Halleck F, Khadzhyrov D, Lehner L, Kleinstueber A, Staack A, et al. Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:1063-70.

47. Valentín MO, Hernández D, Crespo M, Mahillo B, Beneyto I, Martínez I, et al. Live donor kidney transplantation. Situation analysis and roadmap. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2021.
48. Prezelin-Reydit M, Combe C, Harambat J, Jacquelinet C, Merville P, Couzi L, et al. Prolonged dialysis duration is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation: results from the French transplant database. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:538–45.
49. Wu DA, Watson CJ, Bradley JA, Johnson RJ, Forsythe JL, Oniscu GC. Global trends and challenges in deceased donor kidney allocation. *Kidney Int*. 2017;91:1287–99.
50. Formica RN Jr. A critical assessment on kidney allocation systems. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017;31:61–7.
51. Bestard O, Meneghini M, Crespo E, Bemelman F, Koch M, Volk HD, et al. Preformed T cell alloimmunity and HLA eplet mismatch to guide immunosuppression minimization with tacrolimus monotherapy in kidney transplantation: Results of the CELLIMIN trial. *Am J Transplant*. 2021;21:2833–45.
52. Hernández D, Vázquez T, Alonso-Titos J, León M, Caballero A, Cobo MA, et al. Impact of HLA Mismatching on Early Subclinical Inflammation in Low-Immunological-Risk Kidney Transplant Recipients. *J Clin Med*. 2021;10:1934.
53. Otten HG, Verhaar MC, Borst HP, Hené RJ, van Zuilen AD. Pretransplant donor-specific HLA class-I and -II antibodies are associated with an increased risk for kidney graft failure. *Am J Transplant*. 2012;12:1618–23.
54. Xia Y, Izpisua Belmonte JC. Design Approaches for Generating Organ Constructs. *Cell Stem Cell*. 2019;25:447.
55. Montserrat N, Garreta E, Izpisua Belmonte JC. Regenerative strategies for kidney engineering. *FEBS J*. 2016;283:3303–24.
56. Ortiz A. RICORS2040: the need for collaborative research in chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2022;15:372–87.
57. Leppke S, Leighton T, Zaun D, Chen S-C, Skeans M, Israni AK, et al. Scientific Registry of Transplant Recipients: collecting, analyzing, and reporting data on transplantation in the United States. *Transplant Rev (Orlando)*. 2013;27:50–6.
58. Amenábar JJ, García López F, Robles NR, Saracho R, Pinilla J, Gentil MA, et al. [Dialysis and transplantation report of the Spanish Nephrology Society and Autonomous Registries for the year 2000]. *Nefrologia*. 2002;22:310–7.
59. Locatelli F, Tentori F, Del Vecchio L, Pontoriero G. Application of dialysis and transplant registries to clinical practice: the Lombardy Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 Suppl 3:2–4.
60. Kasiske BL, Asrani SK, Dew MA, Henderson ML, Henrich C, Humar A, et al. The Living Donor Collective: A Scientific Registry for Living Donors. *Am J Transplant*. 2017;17:3040–8.
61. Almasri J, Tello M, Benkhadra R, Morrow AS, Hasan B, Farah W, et al. A Systematic Review for Variables to Be Collected in a Transplant Database for Improving Risk Prediction. *Transplantation*. 2019;103:2591–601.
62. Hernández D, Sánchez E, Armas-Padrón AM. Kidney transplant registries: How to optimise their utility? *Nefrologia (Engl Ed)*. 2019;39:581–91.
63. Snyder JJ, Musgrove D, Zaun D, Wey A, Salkowski N, Rosendale J, et al. The Centers for Medicare and Medicaid Services' proposed metrics for recertification of organ procurement organizations: Evaluation by the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2020;20:2466–80.
64. Kasiske BL, Salkowski N, Wey A, Israni AK, Snyder JJ. Scientific Registry of Transplant Recipients program-specific reports: where we have been and where we are going. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019;24:58–63.
65. Snyder JJ, Salkowski N, Kim SJ, Zaun D, Xiong H, Israni AK, et al. Developing Statistical Models to Assess Transplant Outcomes Using National Registries: The Process in the United States. *Transplantation*. 2016;100:288–94.
66. Kasiske BL, McBride MA, Cornell DL, Gaston RS, Henry ML, Irwin FD, et al. Report of a consensus conference on transplant program quality and surveillance. *Am J Transplant*. 2012;12:1988–96.
67. Loupy A, Aubert O, Reese PP, Bastien O, Bayer F, Jacquelinet C. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395:e95–6.
68. Aubert O, Yoo D, Zielinski D, Cozzi E, Cardillo M, Dür M, et al. COVID-19 pandemic and worldwide organ transplantation: a population-based study. *Lancet Public Health*. 2021;6:e709–19.
69. Coll E, Fernández-Ruiz M, Padilla M, Moreso F, Hernández-Vicente A, Yañez I, et al. COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients in Spain Throughout 2020: Catching the Wave? *Transplantation*. 2021;105:2146–55.
70. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sánchez-Álvarez JE, Garneata L, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int*. 2020;98:1540–8.
71. Ritschl PV, Nevermann N, Wiering L, Wu HH, Moroder P, Brandl A, et al. Solid organ transplantation programs facing lack of empiric evidence in the COVID-19 pandemic: A By-proxy Society Recommendation Consensus approach. *Am J Transplant*. 2020;20:1826–36.
72. Hernández D, Muriel A, Abaira V. Current state of clinical end-points assessment in transplant: Key points. *Transplant Rev (Orlando)*. 2016;30:92–9.
73. van Dijk PC, Jager KJ, de Charro F, Collart F, Cornet R, Dekker FW, et al. Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1120–9.