

Incluida en ISI-WOK, MEDLINE, EMBASE, IME, IBECS, SCIELO

nefrología

Volumen 32 - Suplemento 2 - 2012



Disfunción renal crónica en pacientes trasplantados renales

Documento de Consenso

- A) INTRODUCCIÓN METODOLÓGICA
- B) DEFINICIÓN
- C) SEGUIMIENTO SEGÚN EL RIESGO
- D) SEGUIMIENTO CLÍNICO
- E) SEGUIMIENTO HISTOLÓGICO
- F) DIAGNÓSTICO ETIOPATOGÉNICO

Anexo

————— Editor: Julio Pascual

Incluida en ISI-WOK, MEDLINE, EMBASE, IME, IBECs, SCIELO

nefrología

Volumen 32 - Suplemento 2 - 2012

Disfunción renal crónica en pacientes trasplantados renales

Documento de Consenso

Editor: Julio Pascual

- 1 • A. Introducción metodológica
- 2 • B. Definición de disfunción renal en el paciente trasplantado renal: revisión de las definiciones vigentes y propuesta de definición
- 6 • C. Seguimiento del paciente trasplantado renal: cuantificación del riesgo según los factores asociados al donante, al receptor y al trasplante
- 15 • D. Seguimiento del paciente trasplantado renal: monitorización clínica
- 19 • E. Seguimiento del paciente trasplantado renal: monitorización histológica
- 21 • F. Diagnóstico etiopatogénico de la disfunción renal en el paciente trasplantado renal
- 25 • Anexo 1. Encuesta referida al documento de consenso
- 28 • Conflictos de interés
- 28 • Agradecimientos

Este Consenso se ha financiado por una ayuda no restringida a la Investigación de la empresa Novartis Farmacéutica S.A.

 NOVARTIS

Disfunción renal crónica en pacientes trasplantados renales

Documento de Consenso

Julio Pascual¹, Ángel Alonso², Dolores Burgos³, Josep M. Cruzado⁴, Daniel Serón⁵,
Grupo Español de Consenso sobre disfunción renal crónica en pacientes trasplantados renales*

¹ Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de A Coruña

³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

[Nefrologia 2012;32\(Supl.2\):1-28](#)

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Mar.11433

A. Introducción metodológica

Un grupo de cinco nefrólogos constituyeron en 2009 un Comité Científico para llevar a cabo un Consenso nacional de disfunción renal en el paciente trasplantado renal. Dicho Comité se reunió para debatir y acotar las áreas de mayor importancia en este tema, y decidió estructurar el documento de consenso en cinco apartados, centrados fundamentalmente en diagnóstico y seguimiento: a) Definición, b) Seguimiento según el riesgo, c) Seguimiento clínico, d) Seguimiento histológico, e) Diagnóstico etiológico. Deliberadamente, se decidió no contemplar todos los elementos de manejo terapéutico, planteando un eventual consenso posterior que se centrara en ellos.

En una primera fase, cada uno de los cinco temas se asignó a un miembro del Comité, que realizó una re-

visión de la literatura disponible sobre el tema atribuido, redactando un borrador de consenso centrado en el tema concreto. En una reunión posterior, el Comité revisó las 5 partes del borrador manuscrito y redactó 20 cuestiones de respuesta múltiple para someterlas a la consideración de todos los miembros de la Sociedad Española de Nefrología que quisieran libremente contestarlas, a modo de encuesta (véase el anexo). Los resultados de la encuesta referidos a las cuestiones propias de cada tema fueron revisados por el Comité Científico, que incluyó las consideraciones mayoritarias en el texto.

Una segunda versión del documento fue sometido a la consideración de todos los socios de la Sociedad Española de Nefrología en su página web y, tras un plazo de 30 días, se recogieron sus sugerencias y se incorporaron al documento, que fue finalmente aprobado por el Comité Científico.

Correspondencia: Julio Pascual

Servicio de Nefrología.

Hospital del Mar, Passeig Marítim 25-29. 08003 Barcelona.

jpascualsantos@parcdesalutmar.cat

* Grupo formado por: Listado de coautores del Documento de Consenso :

Alberto Martínez-Castelao, Alejandro Gomar, Álvaro Arnau, Ana Almoguera, Ana Cristina Tugores, Armando Torres, Auxiliadora Mazuecos, Clara Moriana, Cristóbal Santacruz, David Arroyo, Domingo Hernández, Ernesto Gómez, Fernando Escuin, Frederic Cofán, Josefa Borrego, Judith Martins, Lluís Guirado, Luis Antonio Jiménez del Cerro, Luis Gonzalo Bautista, Luis Pallardo, Marta Artamendi, Marta Crespo, Mazine Bennouna, Miguel Ángel Muñoz, Natalia Ridaó, Pablo Íñigo, Pablo Molina, Pedro Errasti, Rafael Romero, Roberto Alcázar, Román Hernández, Rosa Ramos, Rosa Sánchez, Sergio Bea.

B. Definición de disfunción renal en el paciente trasplantado renal: revisión de las definiciones vigentes y propuesta de definición

A lo largo de los últimos años, con la disminución de la incidencia de rechazo agudo y de pérdida precoz del injerto, el interés se ha dirigido hacia las causas que provocan la pérdida del injerto después del primer año, una vez excluida la muerte del paciente.

La mayoría de las pérdidas tardías son debidas a una entidad clínico-patológica incompletamente definida que, a lo largo de las últimas décadas, ha sido denominada de muy diversas formas, entre las que se incluyen: rechazo crónico, disfunción tardía del injerto, nefropatía crónica del trasplante, nefropatía crónica del injerto, disfunción crónica del injerto, fracaso crónico del injerto, enfermedad crónica del injerto, y más recientemente con términos como daño crónico del injerto o fibrosis intersticial/atrofia tubular sin evidencia de cualquier etiología específica. Inicialmente ganó popularidad el término «rechazo crónico» y posteriormente el de «nefropatía crónica del injerto», más tarde denostados. Ninguno de los términos propuestos ha resultado plenamente convincente, unos por excesivamente restrictivos y otros por ser demasiado amplios o confusos. La polémica continúa sin resolverse.

REVISIÓN DE LA TERMINOLOGÍA

Rechazo crónico

Desde los primeros años del trasplante, el término «rechazo crónico» se empleó para describir una situación clínica, caracterizada por un progresivo descenso del filtrado glomerular, a menudo asociado con proteinuria e hipertensión arterial (HTA). Se diagnosticaba después de los primeros 6-12 meses del trasplante y, a diferencia de la ma-

yoría de los episodios de rechazo agudo, no respondía a esteroides o incremento del nivel de inmunosupresión¹⁻³.

A nivel histopatológico se caracterizaba, fundamentalmente, por lesiones vasculares de tipo obliterante, acompañadas por fibrosis intersticial (FI), atrofia tubular (AT) y, en ocasiones, por cambios a nivel glomerular⁴⁻⁹.

Históricamente, se atribuyó a causas inmunológicas, idea confirmada en los últimos años. En la actualidad el rechazo crónico, celular o humoral, se define según los criterios consensuados en las Conferencias de Banff y resulta inadecuado para referirse, genéricamente, a cualquier situación asociada con disfunción tardía del injerto no debida a alorreactividad.

Disfunción tardía del injerto renal/nefropatía crónica del injerto/difunción crónica del injerto. Proyecto de Banff, 1991-2009

En el año 1991, en la ciudad de Banff, se inició un proyecto internacional, multidisciplinar, para la evaluación y cuantificación de los diferentes cambios histológicos relacionados con el rechazo agudo, posteriormente extendido a otros tipos de lesiones histológicas del injerto.

En la primera reunión se propuso el empleo del término «disfunción tardía del injerto renal» (*late renal allograft dysfunction*), como una alternativa más neutra al popular, pero equívoco, término «rechazo crónico».

En 1993 se recomendó el término genérico «nefropatía crónica del injerto/NCI» (*chronic allograft nephropathy*)

para referirse a un cuadro histológico definido como FI y AT con o sin vasculopatía del trasplante que puede observarse en pacientes con disfunción (biopsia diagnóstica) o en pacientes sin disfunción (biopsia de seguimiento). Posteriormente, en 1997, se propuso limitar este término a aquellos casos en los que no es posible definir la etiología y reservar el término «rechazo crónico» para cuando existan evidencias de que el daño renal es de origen inmunológico¹⁰⁻¹⁵.

La NCI fue definida por la presencia de FI y AT, aunque en ocasiones se pueden apreciar otros hallazgos histopatológicos como hialinosis arteriolar, cambios vasculares oclusivos, esclerosis glomerular, glomerulopatía de trasplante o rechazo subclínico.

Se asumió que la NCI era una entidad de etiología multifactorial, causada por factores inmunológicos, como la sensibilización previa, baja compatibilidad o episodios de rechazo agudo, pero también por factores no inmunológicos, como la edad del donante, la toxicidad por inhibidores de la calcineurina (ICN), la HTA, trastornos metabólicos como la diabetes y algunas infecciones^{9,16-19}.

Durante la última década, también ha sido ampliamente aceptado el término clínico «disfunción crónica del injerto», que sólo hace referencia a la alteración de la funcional renal, independientemente de cuál sea la expresión histológica que la produce^{20,21}.

En la 8.^a Conferencia, que tuvo lugar en Edmonton en 2005, se produjo un cambio sustancial, pues se recomendó la retirada del término NCI y utilizar en su lugar el término «daño crónico del injerto» (*chronic allograft injury*), un diagnóstico de exclusión, que se expresa a nivel histológico por «FI y AT sin evidencia de cualquier etiología específica» y, aunque pueden verse lesiones a nivel vascular y glomerular, la graduación se establece basándose en las lesiones tubulares e intersticiales²².

La razón de la recomendación fue el uso inadecuado del término NCI, que llegó a emplearse como genérico para referirse a todas las causas de disfunción crónica del injerto asociadas a la presencia de fibrosis. La NCI hace re-

ferencia a una descripción clínico-patológica, y no debe usarse como un diagnóstico.

En esta reunión se hizo hincapié en varias entidades crónicas causantes de FI/AT, pero con lesiones morfológicas específicas, reconocibles por el patólogo y tributarias de un tratamiento apropiado: las lesiones de HTA, la toxicidad por ICN, la uropatía obstructiva, la pielonefritis bacteriana y las infecciones virales (como la nefropatía por poliomavirus).

También en la Conferencia de 2005, se destacó el papel de la alorreactividad crónica como causa de FI/AT y se establecieron los hallazgos morfológicos que permiten el diagnóstico de un «verdadero rechazo crónico», creándose dos nuevas categorías: el «rechazo crónico activo mediado por anticuerpos», una de cuyas expresiones es la glomerulopatía de trasplante, y el «rechazo crónico activo mediado por células T»²²⁻²⁶.

Como todas las clasificaciones basadas en un consenso multidisciplinar, las recomendaciones del Proyecto de Banff tienen ventajas, pero también limitaciones y, en consecuencia, deben considerarse como un ensayo clínico en curso y sujetas a una constante evaluación.

A pesar de las recomendaciones anteriores y de lo confuso que pueda resultar el empleo del término NCI (tabla 1)^{2,27-31}, éste continúa muy arraigado en la comunidad de trasplante y su presencia se mantiene en la literatura científica de los últimos años³²⁻³⁴. De igual modo se mantiene el empleo coloquial del término «disfunción crónica del injerto».

PROPUESTA DE DEFINICIÓN

Según arrojan los datos de la encuesta Consenso Nacional sobre Disfunción Renal Crónica en Pacientes Trasplantados Renales, la mayoría de los encuestados (64%) consideran que el término «nefropatía crónica del injerto» está obsoleto y no debería emplearse, mientras que un 63% opina que el término «disfunción crónica del injerto» es el más adecuado para referirse al deterioro crónico progresivo de la función renal. Aunque no se incluyó el

Tabla 1. Algunas definiciones de nefropatía crónica de injerto

- **Paul LC (2000) (referencia 2)**
Es una entidad caracterizada por la presencia de fibrosis y esclerosis tisulares excesivas, que resultan en una disrupción de la arquitectura renal y se traducen clínicamente por un deterioro de la función del injerto.
- **Ponticelli C (2002) (referencia 27)**
Se caracteriza por un progresivo deterioro de la función renal, no relacionado con la interrupción del tratamiento inmunosupresor, recurrencia de la enfermedad de base o complicaciones urológicas o vasculares.
- **Hernández D, et al. (2006) (referencia 28)**
Es una entidad clínico-patológica de origen multifactorial, caracterizada por daño túbulo-intersticial y vascular, que se acompaña de deterioro progresivo de la función renal, HTA y proteinuria. Desde el punto de vista histológico se define de acuerdo con los criterios de Banff.
- **Djamali A, et al. (2006) (referencia 29)**
Es una condición caracterizada por una alteración de la función renal, que se presenta después del tercer mes postrasplante, sin una causa identificable. Desde el punto de vista práctico, se define por la presencia de FI/AT, con frecuencia acompañadas de engrosamiento fibrointimal de la pared vascular y cambios glomerulares.
- **Serón D, et al. (2008) (referencia 30)**
Es un síndrome clínico, caracterizado por deterioro de la función renal y la presencia de FI/AT, pero también por otros cambios histológicos, todo ello sin una causa específica.
- **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (2009) (referencia 31)**
Siguiendo las recomendaciones de la Conferencia de Banff de 2005, estas guías desaconsejan el empleo de los términos NCI o RC y utilizar en su lugar el término «daño crónico del injerto/DCI». El DCI es un diagnóstico de exclusión y se caracteriza por un progresivo deterioro de la función renal, no debido a recurrencia de la enfermedad de base u otras causas. La expresión histológica predominante es la FI/AT, pero puede incluir otras lesiones inespecíficas.

FI/AT: fibrosis intersticial/atrofia tubular; HTA: hipertensión arterial; NCI: nefropatía crónica del injerto; RC: rechazo crónico.

término «daño crónico del injerto» entre las opciones de respuesta, ambos podrían utilizarse de forma intercambiable (DCI), siempre teniendo en cuenta que «disfunción» es un término funcional y «daño» es un término estructural.

La DCI es una entidad clínico-patológica, de origen multifactorial, caracterizada por un progresivo descenso del filtrado glomerular, en general asociado a proteinuria e HTA. A nivel histológico se expresa por fibrosis intersticial y atrofia tubular, pero pueden verse otros tipos de lesiones, ninguna específica. Es un diagnóstico de exclusión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fellström B, Larsson E, Tufveson G. Strategies in chronic rejection. *Transplant Proc* 1989;21:1435-9.
2. Paul LC, Fellström B. Chronic vascular rejection of heart and the kidney: have rational treatment options emerged? *Transplantation* 1992;53:1169-79.
3. Hostetter TH. Chronic transplant rejection. *Kidney Int* 1994;46:266.
4. Hume DM, Merrill JP, Millar BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest* 1955;34:327-32.
5. Paul LC, Hayry P, Foegh M, Dennis MJ, Mihatsch MJ, Larsson E, et al. Diagnostic criteria for chronic rejection/accelerated graft atherosclerosis in heart and kidney transplants: joint proposal from the Fourth Alexis Carrel Conference on Chronic Rejection and Accelerated Arteriosclerosis in Transplanted Organs. *Transplant Proc* 1993;25:2022-3.
6. Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F. Morphological criteria of chronic rejection: differential diagnosis, including cyclosporine nephropathy. *Transplant Proc* 1993;25:2031-7.

7. Isoniemi HM, Taskinen E, Hayry P. Histologic chronic allograft damage index accurately predicts chronic renal allograft rejection. *Transplantation* 1994;58:1195-8.
8. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, 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.
9. Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F. The differential diagnosis between rejection and cyclosporine toxicity. *Kidney Int* 1995;48(Suppl 52):S63-S68.
10. Solez K. International standardization of criteria for histologic diagnosis of chronic rejection in renal allografts. *Clin Transplant* 1994;8:345-50.
11. Solez K, Benediktsson H, Cavallo T, Croker B, Demetris AJ, Drachenberg C, et al. Report of the Third Banff Conference on Allograft Pathology on classification and lesion scoring in renal allograft pathology. *Transplant Proc* 1996;28:441-4.
12. Racusen LC, Solez K, Colvin AB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999;55:713-23.
13. Paul LC. Chronic allograft nephropathy: a model of impaired repair from injury? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:149-51.
14. Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:665-73.
15. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, et al. Antibody-mediated rejection criteria: an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003;3:708-14.
16. Humar A, Johnson EM, Payne WD, Wrenshall L, Sutherland DE, Najarian JS, et al. Effect of initial slow graft function on renal allograft rejection and graft survival. *Clin Transplant* 1997;11:623-7.
17. Salahudeen AK, Haider N, Mau W. Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts. *Kidney Int* 2004;65:713-8.
18. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Collaborative Transplant Study*. *Kidney Int* 1998;53:217-22.
19. Chapman JR, Nankivell BJ. Nephrotoxicity of cyclosporin A: short-term gain, long-term pain? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2060-3.
20. Matas AJ. Chronic Allograft Dysfunction: Clinical Definitions and Risk Factors. *Graft* 1998;1(Suppl II):48-51.
21. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3015-26.
22. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff'05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy (CAN). *Am J Transplant* 2007;7:518-26.
23. Joosten SA, Sijkens YW, van Coten, Paul LC. Chronic renal allograft rejection: pathophysiologic considerations. *Kidney Int* 2005;68:1-13.
24. Gloor JM, Sethi S, Stegall MD, Park WD, Moore SB, DeGoey S, et al. Transplant glomerulopathy: subclinical incidence and association with alloantibody. *Am J Transplant* 2007;7:2124-32.
25. Nickenleit V, Andreoni K. The classification and treatment of antibody-mediated renal allograft injury: where do we stand? *Kidney Int* 2007;71:1-11.
26. Mao Q, Terasaki PI, Cai J, Briley K, Catrou P, Haisch C, et al. Extremely high association between appearance of HLA antibodies and failure of kidney grafts in a five-year longitudinal study. *Am J Transplant* 2007;7:864-71.
27. Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A. Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int* 2002;62:1848-54.
28. Hernández D, Sánchez-Fructuoso A, Serón D, Arias M, Campistol JM, Morales JM; Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Crónica del Trasplante. [Chronic transplant nephropathy]. *Nefrología* 2006;26(supl 1):1-38.
29. Djamali A, Samaniego B, Muth B, Muehrer R, Hofmann RM, Pirsch J, et al. Medical care of kidney transplant recipients after the first posttransplant year. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:623-40.
30. Serón D, Arns W, Chapman JR. Chronic allograft nephropathy: clinical guidance for early detection and early intervention strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2467-73.
31. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1-S157.
32. Najafian B, Kasiske BL. Chronic allograft nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:149-55.
33. Birbaun LM, Lipman M, Paraskevas S, Chaudhury P, Tchervenkov J, Baran D, et al. Management of chronic allograft nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:860-5.
34. Grinyo JM, Saval N, Campistol JM. Clinical assessment and determinants of chronic allograft nephropathy in maintenance renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3750-5.

C. Seguimiento del paciente trasplantado renal: cuantificación del riesgo según los factores asociados al donante, al receptor y al trasplante

Tradicionalmente, los factores de riesgo de disfunción renal se han dividido en aquellos determinantes de la función del injerto que aparecen en un período precoz postrasplante y los que aparecen en un período más tardío^{1,2}. Mientras que los primeros confieren mayor riesgo para la disfunción renal, los segundos tienen menor impacto clínico, pero son más constantes a la hora de incrementar el riesgo de disfunción del injerto. Aunque esta división resulta, hasta cierto punto, arbitraria, dado que la mayoría de estos factores están interrelacionados, lo cierto es que la mejoría en la supervivencia del injerto alcanzada en los últimos 20 años está relacionada con el mejor control de los factores de riesgo en la fase precoz postrasplante.

1) FACTORES DE RIESGO DE DISFUNCIÓN RENAL PRECOZ

En un primer período postrasplante, se han identificado determinados factores de riesgo de disfunción renal, entre los que se incluyen: función retrasada del injerto, anticuerpos anti-HLA (*antihuman leukocyte antigen*), el tipo de riñón del donante, la causa de muerte del donante y el efecto centro, entre otros.

Función retrasada del injerto. Necrosis tubular aguda. Isquemia-reperfusión

La presencia de función retrasada del injerto (FRI), es un factor de impacto importante en la supervivencia del injerto a corto y largo plazo. En un estudio monocéntrico con 518 pacientes, el análisis multivariable puso de manifiesto que la FRI fue el principal factor determinante de la supervivencia del injerto al año³.

La lesión de isquemia-reperfusión (IR) y su correlato histológico, la necrosis tubular aguda (NTA) posisquémica,

es la causa más frecuente de FRI. Con frecuencia, los signos clásicos de NTA (túbulos desnudos con figuras mitóticas) están ausentes en la biopsia precoz postrasplante, lo que sugiere un daño por IR que no se traduce en un cuadro histológico de NTA patente. La incidencia de esta complicación aumenta en determinadas situaciones:

- Un tiempo de isquemia fría que exceda las 24 h, asociado a inducción con ciclosporina, especialmente a dosis > 10 mg/kg/día⁴.
- El tipo de diálisis realizada inmediatamente antes del trasplante⁵.
- La calidad del donante, edad avanzada o historia previa de hipertensión sugieren la necesidad de una mayor presión de perfusión.
- Factores adicionales que pueden aumentar el riesgo de NTA incluyen la preservación del injerto en solución de Eurocollins, la enfermedad vascular severa del donante y el receptor, receptores diabéticos⁶, la administración de sirolimus y posiblemente la nefrectomía laparoscópica del donante⁷. El uso de dopamina o la bomba de perfusión en el tratamiento del donante puede reducir la incidencia de disfunción renal del injerto^{8,9}.

Anticuerpos HLA

Algunos datos sugieren que la presencia de anticuerpos HLA se asocia a un aumento de riesgo de pérdida del injerto. Según datos del registro americano con 5000 pacientes, la frecuencia de anticuerpos HLA fue del 21% entre los receptores de trasplante renal¹⁰. Más de 2000 pacientes fueron seguidos prospectivamente, y el riesgo de pérdida del injerto al año fue significativamente mayor en aquellos con anticuerpos HLA (6,6 vs. 3,3%), así como en los que desarrollaron anticuerpos *de novo* (8,6 vs. 3%).

Tipo de riñón

Donante vivo. La supervivencia del injerto a corto plazo es mayor cuando procede de donante vivo comparado con donante cadáver^{11,12}. La supervivencia del injerto en trasplante de donante vivo y trasplante de donante cadáver (sin criterio expandido) es del 98 vs. 96% a los tres meses y del 96 vs. 92% al año, respectivamente¹². Este beneficio en la supervivencia del injerto también se observa con el segundo trasplante¹³. Esta diferencia refleja las circunstancias óptimas que rodean la donación de vivo, comparadas con los potenciales efectos lesivos implicados en la donación de cadáver.

Donante cadáver con criterios estándar. Se definen por los criterios convencionales de muerte cerebral. Estos injertos tienen la mejor tasa de supervivencia a corto plazo (aproximadamente 91% al año)¹².

Donante cadáver con criterios expandidos. Son donantes con un riesgo relativo (RR) de 1,7 de fallo del injerto en el primer año del trasplante. Estos riñones proceden de donantes > 60 años, o bien con historia de hipertensión arterial (HTA) o accidente cerebrovascular (ACV) como causa de muerte. Se asocian a un descenso de la supervivencia del injerto a corto plazo, y especialmente entre aquellos que se someten a un segundo trasplante¹⁴.

En general, la supervivencia del injerto se correlaciona de forma inversa con el grado de descenso en la calidad de los donantes, aunque la definición exacta de calidad no está clara¹⁵. Como ejemplo, se ha publicado una supervivencia excelente con riñones de donantes > 60 años en un estudio de cohortes prospectivo con una supervivencia del injerto a los dos años similar en los receptores de estos riñones, comparado con los que recibieron riñones de donantes de ≤ 60 años¹⁶.

Donante en parada cardíaca. La donación tras parada cardíaca actualmente es un foco de interés debido a que los datos publicados informan de una aceptable supervivencia del injerto con estos órganos¹⁷. En un estudio realizado en un centro con 250 donantes en parada cardíaca y un seguimiento de 30 años, la tasa de supervivencia del injerto al año fue del 80%¹⁸.

Efecto centro

En EE. UU., Europa y Canadá, se ha puesto de manifiesto un efecto centro importante con respecto a la supervivencia del injerto a corto plazo, que no puede ser explicado por los diferentes perfiles clínicos de los pacientes analizados. Este hallazgo ha sido observado en las últimas décadas, justo en un período de tiempo con elevada eficacia de la terapia inmunosupresora¹⁹. Posiblemente, el volumen de trasplantes del centro y las diferencias en el manejo del paciente a largo plazo sean razones que subyacen de fondo²⁰.

Morbilidad del donante

La supervivencia del injerto de donante cadáver cambia según la causa de muerte y la comorbilidad específica del donante^{11,21}. Como ejemplo, los riñones trasplantados de donantes fallecidos por ACV, en comparación con otras causas de muerte, tienen menor tasa de supervivencia del injerto al año, (79 vs. 84%)¹¹.

2) FACTORES DE RIESGO DE DISFUNCIÓN RENAL TARDÍA

El mecanismo exacto responsable de la patogénesis de la disfunción crónica del injerto es desconocido, aunque sabemos que intervienen tanto factores dependientes como independientes de los aloantígenos²².

Factores de riesgo dependientes de aloantígeno

La posibilidad de desarrollar disfunción renal, rechazo crónico y pérdida del injerto es más elevada en pacientes con una historia de rechazo agudo, mayor grado de incompatibilidad, infecciones y/o inmunosupresión inadecuada. Estas observaciones son consecuencia del importante papel del daño inmunológico en la disfunción crónica del injerto²³.

Episodios de rechazo agudo

Pacientes con historia de episodios de rechazo agudo tienen más posibilidades de desarrollar disfunción renal más tarde. Esto fue demostrado en un estudio de 63.045 pacientes, en los cuales la presencia de un episodio de rechazo agudo aumentó en 5,4 veces el riesgo de padecer disfunción renal crónica²⁴. En una revisión sistemática de la literatura, el peso de la evidencia indica que la presencia de rechazo agudo, el tiempo de aparición y el número de episodios se asocian con un aumento del riesgo de pérdida del injerto, pero se conoce menos acerca de la severidad del rechazo, lo cual es importante porque muchos regímenes inmunosupresores están orientados a disminuir la severidad del rechazo²⁵.

Grado de histocompatibilidad

A pesar de los nuevos fármacos inmunosupresores, la compatibilidad HLA aún tiene un importante impacto en la supervivencia del injerto. Este efecto puede observarse en el análisis de los datos de 2008 del Organ Procurement Transplant Network/Scientific Registry of Transplant Recipient (OPTN/SRTR), donde la supervivencia del injerto a 5 años, comparando 0 vs. 6 incompatibilidades, fue²⁶:

- 88 y 79% para trasplante de donante vivo, respectivamente.
- 75 y 66% para trasplante de donante cadáver sin criterios expandidos, respectivamente.
- 60 y 55% para trasplante de donante cadáver con criterios expandidos, respectivamente.

El efecto beneficioso de la compatibilidad HLA supera al efecto deletéreo del tiempo de isquemia fría prolongada²⁷, de tal forma que los datos del registro americano indican que la tasa de supervivencia del injerto de donante cadáver con seis compatibilidades a 5 años es la misma con 3 h que con 36 h de tiempo de isquemia fría. Sin embargo, el efecto perjudicial del tiempo de isquemia fría prolongada es evidente en receptores de injertos no compatibles, con una reducción de la supervivencia de entre el 1 y el 2%, asociado al aumento del tiempo de isquemia fría de 12 h.

Sensibilización

Anticuerpos frente a antígenos HLA clase I (A, B, C) o clase II (DR, DQ) se encuentran en sujetos que han sido sensibilizados a estas glicoproteínas por un embarazo, transfusiones sanguíneas o un trasplante previo. El aumento de la sensibilización, medida mediante el status del panel reactivo de anticuerpos (PRA), aumenta el riesgo de pérdida del injerto. Según los datos del registro americano de trasplante de 2007, la tasa de supervivencia del injerto de donante cadáver no expandido y a 5 años²⁶ fue:

- 71% con un PRA de entre 0 y 9%.
- 69% con un PRA de entre 10 y 79%.
- 69% con un PRA > 80%.

En los últimos años, está aumentando la importancia del papel de los anticuerpos anti-HLA específicos del donante (DSA), como un efecto adverso en la evolución del injerto. Utilizando técnicas de alta sensibilidad, se analizó la supervivencia del injerto a 8 años en 43 pacientes con DSA y 194 pacientes sin DSA, alcanzando 68 vs. 77% respectivamente, mientras la incidencia de rechazo mediado por anticuerpos fue nueve veces mayor en aquéllos con DSA preformados²⁸.

Existen datos para pensar que la sensibilización, en algunos casos, puede representar «inmunidad no-HLA», y que afecta de forma negativa a la supervivencia del injerto. La importancia de la inmunidad no-HLA ha sido apoyada por un estudio prospectivo con 2231 pacientes²⁹. A los dos años, la supervivencia del injerto fue significativamente mayor entre los 1781 pacientes sin anticuerpos HLA (96 vs. 85%).

Factores de riesgo independientes de aloantígeno

Una masa renal inadecuada, el daño debido a isquemia-reperusión, la hipertensión postrasplante, la hiperlipidemia, un riñón de donante con criterios expandidos, la enfermedad glomerular recidivante o *de novo* y la nefrotoxicidad inherente a los anticalcineurínicos contribuyen al desarrollo de disfunción renal crónica y afectan a la supervivencia del injerto³⁰.

Daño tisular del injerto

La lesión del injerto juega un importante papel en su función a corto y largo plazo, así como en la inducción de rechazo. Este daño puede ser debido a diferentes factores, incluida la muerte cerebral, el tiempo de isquemia fría, la IR y la infección.

Muerte cerebral. La muerte cerebral, como consecuencia de un traumatismo o una hemorragia intracraneal, produce una serie de efectos adversos sobre los órganos antes del trasplante. Bajo estas circunstancias, el tejido renal se convierte en esencial, y se facilita la activación de las células T del receptor frente a los aloantígenos del donante³¹. En los pacientes con muerte cerebral se produce un aumento de la presión intracraneal debido al edema cerebral, compresión del tejido cerebral, congestión venosa; como consecuencia, se produce liberación masiva de catecolaminas, lo que da lugar a una profunda vasoconstricción y a la lesión del endotelio, favoreciendo la expresión de moléculas de adhesión y HLA clase II en el endotelio del injerto renal. La activación endotelial unida a la liberación de citoquinas, la activación del complemento y el descenso del factor activador del plasminógeno tisular favorecen la implantación de un estado de hipercoagulabilidad³².

Isquemia-reperfusión. La lesión de IR es un factor de riesgo importante para la FRI y la disfunción renal, debido a la NTA posisquémica, cuya incidencia aumenta cuando el tiempo de isquemia fría supera las 18 horas³³, tanto en donantes mayores³⁴ como en más jóvenes³⁵. Las circunstancias que rodean la extracción, la conservación y la implantación pueden aumentar la capacidad inmunogénica del órgano³⁶, con sobreexpresión de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad y liberación en cascada de citoquinas y moléculas de adhesión.

Infecciones. Citomegalovirus. Los receptores seronegativos de injertos seronegativos tienen una supervivencia del injerto superior en un 10% a la de los receptores de injertos seropositivos. Esta diferencia puede ser debida, entre otras razones, a que la infección favorece la activación de

citoquinas que pueden producir daño renal³⁷. La nefropatía por poliomavirus BK, con diferentes patrones histológicos basados en la identificación y extensión del infiltrado inflamatorio y de la fibrosis asociada a la infección viral, es responsable del 50-100% de pérdida de injertos a los 24 meses, en centros donde no se realiza *screening* para el diagnóstico precoz de la enfermedad³⁸.

Masa renal inadecuada

El trasplante de masa renal inadecuada se asocia a mayor riesgo de disfunción renal. Diversos estudios han evaluado la relación entre la función y la supervivencia del injerto, con el ratio peso del donante y peso del receptor³⁹. En el estudio más importante de 1189 receptores de trasplante renal, se evaluó la ratio peso del riñón/peso del receptor, con respecto al riesgo de desarrollar proteinuria, glomerulosclerosis y fallo del injerto⁴⁰. Una proporción baja (< 2,3 g/kg) se asoció con un aumento del riesgo de glomerulosclerosis (17 vs. 4,7%), proteinuria y pérdida del injerto a largo plazo (RR: 1,55; 1,01-2,12, intervalo de confianza [IC] del 95%). El riesgo de menor supervivencia del injerto es aproximadamente el mismo que el atribuido a un episodio de rechazo agudo o a la presencia de FRI.

Incumplimiento terapéutico

La falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor es uno de los factores de riesgo más importantes de disfunción renal y pérdida del injerto a largo plazo. Aunque la gran variabilidad en los resultados y en el diseño de los estudios dificulta conocer su frecuencia, actualmente se piensa que está subestimada⁴¹.

Hipertensión arterial postrasplante

La prevalencia de HTA postrasplante, definida como la necesidad de tratamiento hipotensor, es aproximadamente del 75%. La HTA puede favorecer la arteriosclerosis dentro de los vasos renales e hipertensión glomerular, lo

cual puede aumentar la permeabilidad glomerular y, consecuentemente, la pérdida proteica. No existen estudios prospectivos diseñados para saber si el control riguroso de la presión arterial puede prevenir el desarrollo de nefropatía crónica, pero, dado que en la insuficiencia renal se ha demostrado que un buen control tensional disminuye la progresión de la enfermedad, no es arriesgado pensar que estos datos puedan extrapolarse al trasplante renal.

La HTA postrasplante afecta de forma negativa a la supervivencia del injerto y del paciente a largo plazo⁴². Se ha estimado que el riesgo relativo de pérdida del injerto es de 1,30 por cada 10 mmHg de elevación de la presión arterial medida al año del trasplante, después de ajustar para otros factores contundentes en el análisis multivariante⁴³.

Hiperlipemia y síndrome metabólico

La hipercolesterolemia aparece en un 70-80% de los trasplantes renales, y la hipertrigliceridemia, en un 30-40%. La hiperlipemia es un factor de riesgo establecido para padecer arteriosclerosis y enfermedad coronaria en todos los pacientes, incluidos los receptores de un trasplante cardíaco y renal, y también puede aumentar el riesgo de pérdida del injerto. La importancia de las lesiones vasculares de la nefropatía crónica del injerto, junto con algunas similitudes patológicas con la arteriosclerosis, ha llevado a pensar que la hiperlipemia puede contribuir en su patogénesis. En un análisis multivariable con 606 receptores de trasplante renal, se observó que el deterioro de la función renal del injerto a largo plazo se asociaba de forma independiente con la hipertrigliceridemia⁴⁴. Asimismo, la presencia de síndrome metabólico se ha asociado a menor supervivencia del injerto renal^{44,45}.

Enfermedad glomerular *de novo* y recurrente

La enfermedad glomerular *de novo* o recurrente tiene un impacto negativo en la supervivencia del injerto a largo plazo.

Un estudio retrospectivo evaluó los resultados de casi 5000 trasplantes renales, 167 de los cuales tenían confirmación histológica de enfermedad glomerular *de novo* o recurrente, observándose que el riesgo relativo de pérdida del injerto fue de 1,9, con mayor tasa de pérdida del injerto a los 5 años (60 vs. 32%) en aquéllos sin enfermedad glomerular⁴⁶.

En 1505 receptores de trasplante con insuficiencia renal terminal secundaria a glomerulonefritis, 52 pacientes (3,5%) perdieron el injerto como consecuencia de recurrencia de la glomerulonefritis comprobada por biopsia, estimándose la incidencia de pérdida del injerto por esta entidad recurrente en un 8,4%, y alcanzando el tercer puesto como causa de pérdida del injerto en estos pacientes⁴⁷.

Polimorfismos genéticos

La supervivencia del injerto se puede ver afectada por factores no relacionados con los aloantígenos, como las diferentes habilidades para organizar una respuesta inmune eficaz contra el injerto, así como diferentes factores subyacentes que afectan a la fibrosis del injerto. Distintos estudios se han centrado en el análisis de la influencia de algunos polimorfismos genéticos de las moléculas involucradas en el desarrollo de la nefropatía crónica de trasplante⁴⁸. La caveolin-1 (CAV1) parece tener un papel importante en el desarrollo de la fibrosis del órgano. Un estudio retrospectivo encuentra que un polimorfismo del gen de la CAV1 se asocia a un aumento del riesgo de fracaso del injerto, relacionado con la fibrosis del injerto⁴⁹.

Se diseñó un estudio para evaluar la supervivencia del injerto en 1127 receptores de trasplante renal, sometidos a *screening* para ser portadores de la supresión del par de bases 32, para el receptor 5 de la quimioquina (CCR5). La molécula intacta es un receptor de superficie celular para varias quimioquinas, así como para el virus de la inmunodeficiencia humana. Los pacientes que eran homocigotos para esta mutación (lo que resulta en un receptor no funcional y ocurre en aproximadamente el 1% de la población caucasiana en Europa y EE. UU.)

tenían una supervivencia del injerto a los 20 años significativamente mayor que aquellos que no eran homocigotos (90 vs. 25%)⁵⁰.

Nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina

La nefrotoxicidad crónica producida por los inhibidores de la calcineurina (ICN), ciclosporina y tacrolimus se manifiesta en forma de disfunción renal crónica, debido a daño vascular y glomerular, anomalías en la función tubular y aumento de la presión arterial⁵¹.

En un estudio de cohortes con receptores de un trasplante no renal en EE. UU., donde se administró ciclosporina al 60% y tacrolimus al 28%, a los 36 meses de seguimiento, el 17% habían desarrollado insuficiencia renal crónica (definida como filtrado glomerular estimado [FGe] \leq 29 ml/min)⁵².

La falta de estudios prospectivos bien controlados nos impide conocer si existe una dosis segura de ciclosporina que sea efectiva inmunológicamente y que al mismo tiempo no produzca disfunción renal crónica, aunque estudios a corto plazo sugieren que bajas dosis de ciclosporina de mantenimiento no producen disfunción renal, como el estudio CAESAR⁵³. Sin embargo, existe una fuerte asociación entre la disfunción renal crónica y la exposición continua y a largo plazo a los ICN. Esto supone estudios mejor diseñados para analizar la nefrotoxicidad con ICN, que incluyen biopsias de protocolo que pueden aportar una información más relevante. En este sentido, un estudio prospectivo en 120 receptores de riñón-páncreas con diferentes regímenes inmunosupresores (con y sin ICN) y 10 años de seguimiento demostró que, a partir del primer año del trasplante, la progresiva hialinosis arteriolar, la glomerulosclerosis y el daño tubulointersticial eran las lesiones predominantes, de tal forma que a los 10 años en el 60% de los pacientes aparecía nefropatía severa del injerto, con glomerulosclerosis en casi el 40% de los glomérulos⁵⁴.

A dosis convencionales, la nefrotoxicidad aguda y crónica de tacrolimus es similar a la que ocurre con ciclosporina, pero tacrolimus puede conferir menor nefrotoxicidad

cuando se utilizan dosis más bajas del fármaco sin menoscabo de su mayor potencia inmunosupresora^{55,56}. Esto quedó reflejado en el estudio ELITE-Symphony con 1645 trasplantes renales, aleatorizados a diferentes regímenes inmunosupresores. Al año, el grupo de bajas dosis de tacrolimus tenía mejor filtrado glomerular (FG) y el régimen basado en tacrolimus también se asoció a menor incidencia de rechazo agudo y mayor supervivencia del injerto. A los 3 años, el grupo de bajas dosis de tacrolimus continuaba teniendo mejor FG⁵⁷.

Función renal y proteinuria

En el estudio ALERT, 2000 pacientes fueron aleatorizados para recibir fluvastatina o placebo y seguidos durante 5 años⁵⁸. En el grupo placebo, 137 pacientes perdieron el injerto, siendo la nefropatía crónica del injerto la principal causa. Con el análisis multivariado, los factores de riesgo independientes de aumento del riesgo de pérdida del injerto resultaron ser el aumento de la creatinina sérica, la proteinuria y la presión de pulso.

Un factor predictor de disfunción renal a largo plazo es el deterioro de la función renal al año del trasplante^{59,60}. En un estudio utilizando datos del registro americano, donde se analizaron más de 100.000 trasplantes, el riesgo relativo de pérdida de injerto fue 1,63 con cada aumento de 1 mg/dl de la creatinina sérica al año del trasplante, y se elevó a 2,26 cuando el valor del Δ de la creatinina era de 0,5 mg/dl.

La presencia de proteinuria (incluidos niveles de < 1 g/día) es un factor predictor de pérdida del injerto a largo plazo^{58,61-64}. En el estudio español de la Nefropatía Crónica del Injerto (NCT), la persistencia de una proteinuria $\geq 0,5$ g/día en el primer año postrasplante representa un marcador independiente de riesgo para la pérdida del injerto y la mortalidad^{62,63}. La reabsorción de excesivas cantidades de proteínas por las células tubulares proximales puede llevar a la liberación de mediadores inflamatorios de las células tubulares y posteriormente a daño intersticial, y contribuir a la progresión de la insuficiencia renal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S, Cho YW, Yuge J. Risk rate and longterm kidney transplant survival. *Clin Transpl* 1996;443-58.
2. Prommool S, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. Time dependency of factors affecting renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:565-73.
3. Quiroga I, McShane P, Koo DD, Gray D, Friend PJ, Fuggle S, et al. Major effects of delayed graft function and col ischaemia tiem on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1689-96.
4. Cravedi P, Codreanu I, Satta A, Turturro M, Sghirlanzoni M, Remuzzi G, et al. Cyclosporine prolongs delayed graft function in kidney transplantation: are rabbit anti-human thymocyte globulins the answer? *Nephron Clin Pract* 2005;101:c65.
5. Van Biesen W, Vanholder R, Van Loo A, Van Der Vennet M, Lameire N. Peritoneal dialysis favorably influences early function after renal transplantation compared to hemodialysis. *Transplantation* 2000;69:508-14.
6. Parekh J, Bostrom A, Feng S. Diabetes mellitus: a risk factor for delayed graft function after deceased donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2010;10(2):298-303.
7. Lind MY, Zur Borg IM, Hazebroek EJ, Hop WC, Alwayn IP, Weimar W, et al. The effect of laparoscopic and open donor nephrectomy on the long-term renal function in donor and recipient: a retrospective study. *Transplantation* 2005;80:700-3.
8. Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S, Boesebeck D, Lauchart W, Weiss C, et al. Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1067-75.
9. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009;360(1):7-19.
10. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: A prospective trial. *Am J Transplant* 2004;4:438-43.
11. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am J Transplant* 2005;5:843-9.
12. <http://www.ustransplant.org> [Accessed: February, 2010].
13. Rigden S, Mehls O, Geller R, on behalf of the scientific advisory board of the ERA-EDTA registry. Factors influencing second renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:566-9.
14. <http://www.optn.org> [Accessed: February, 2010].
15. Schold JD, Kaplan B, Baliga RS, Meier-Kriesche HU. The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. *Am J Transplant* 2005;5:757-65.
16. Remuzzi G, Gravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, et al. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 2006;354:343-52.
17. Punch JD, Hayes DH, LaPorte FB, McBride V, Seely MS. Organ donation and utilization in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007;7:1327-38.
18. Tojimbata T, Fuchinoue S, Iwadoh K, Koyama I, Sannomiya A, Kato Y, et al. Improved outcomes of renal transplantation from cardiac death donors: a 30-year single center experience. *Am J Transplant* 2007;7:609-17.
19. Kim SJ, Schaubel S, Jeffery JR, Fenton SS. Centre-specific variation in renal transplant outcomes in Canada. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1856-61.
20. Ojo AO, Morales JM, Gonzalez-Molina M, Steffick D, Luan F, Merion R. Diferencia entre Estados Unidos y España en la evolución del injerto a largo plazo. I Congreso de la Sociedad Española de Trasplantes. Sevilla, 2010, Abstract book p. 48.
21. Ojo AO, Leichtman AB, Punch JD, Hanson JA, Dickinson DM, Wolfe RA, et al. Impact of pre-existing donor hypertension and diabetes mellitus on cadaveric renal transplant outcomes. *Am J Kidney Dis* 2000;36:153-9.
22. Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, Dunn DL, Sutherland DE, Najarian JS. Immunologic and nonimmunologic factors: different risks for cadaver and living donor transplantation. *Transplantation* 2000;69:54-8.
23. Almond PS, Matas A, Gillingham K, Dunn DL, Payne WD, Gores P, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993;55:752-6.
24. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Cibrik DM, Punch JD, Leichtman AB, et al. Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation* 2000;70:1098-100.
25. Wu O, Levy AR, Briggs A, Lewis G, Jardine A. Acute rejection and chronic nephropathy: A systematic review of the literature. *Transplantation* 2009;87(9):1330-9.
26. www.ustransplant.org/annual-reports [Accessed: February, 2010].
27. Opelz G. The benefit of exchanging donor kidneys among transplant centers. *N Engl J Med* 1988;318:1289-90.
28. Lefaucheur C, Suberbielle-Bissel C, Hill GS, Nochy D, Andrade J, Antoine C, et al. Clinical relevance of preformed HLA donor-

- specific antibodies in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:324-31.
29. Terasaki PI, Azawa M. Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: Results of a 2 year prospective trial. *Transplantation* 2005;80:1194-7.
30. Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A. Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int* 2002;62:1848-54.
31. Pratschke J, Vok HD. Brain death-associated ischemia and reperfusion injury. *Curr Opin Organ Transplant* 2004;9:153.
32. Van der Hoeven JA, Molema DR, Faulk WP. Relationship between duration of brain death and hemodynamic (in) stability on progressive dysfunction and increased immunologic activation of donor kidneys. *Kidney Int* 2003;64:1874-82.
33. Opelz G, Dohler B. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation* 2007;83:247-53.
34. Woo YM, Gill JS, Johnson N, Pereira BJ, Hariharan S. The advanced age deceased kidney donor: Current outcomes and future opportunities. *Kidney Int* 2005;67:2407-14.
35. Hernández D, Estupiñán S, Pérez G, Rufino M, González-Posada JM, Luis D, et al. Impact of cold ischemia time on renal allograft outcome using kidneys from young donors. *Transplant Int* 2008;21(10):955-62.
36. Bryan CF, Luge AM, Martínez J, Muruve N, Nelson PW, Pierce GE, et al. Cold ischemia time: An independent predictor of increased HLA class I antibody production after rejection of a primary cadaveric renal allograft. *Transplantation* 2001;71:875-9.
37. Wadman WJ, Knight DA. Cytokine-mediated induction of endothelial adhesion molecule and histocompatibility leukocyte antigen expression by cytomegalovirus-activated T cells. *Am J Pathol* 1996;148:105-19.
38. Ramos E, Drachemberg CB, Portocarrero M, Wali R, Klassen DK, Fink JC, et al. BK virus nephropathy diagnosis and treatment: Experience at the University of Maryland Renal Transplant Program. *Clin Transpl* 2002:143-53.
39. Kim YS, Moon JI, Kim DK, Kim SI, Park K. Ratio of donor kidney weight to recipient bodyweight as an index of graft function. *Lancet* 2001;357:1180-1.
40. Giral M, Foucher Y, Karam G, Labrune Y, Kessler M, de Ligny BH, et al. Kidney and recipient weight incompatibility reduces long-term graft survival. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1022-9.
41. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004;77:769-76.
42. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1071-81.
43. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 2000;283:633-8.
44. de Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ, van der Heide JJ, Ploeg RJ, The HT, et al. Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; nota II component criteria contribute equally. *Am J Transplant* 2004;4:1675-83.
45. Porrini E, Delgado P, Bigo C, Alvarez A, Cobo M, Checa MD, et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;48(1):134-42.
46. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP, et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation* 1999;68:635-41.
47. 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.
48. Hernández D, Sánchez-Fructuoso, Serón D, Arias M, Campistol JM, Morales JM, et al.; Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Crónica del Trasplante. [Chronic transplant nephropathy]. *Nefrologia* 2006;26(suppl 1):1-38.
49. Moore J, McKnight AJ, Simmonds MJ, Courtney AE, Hanvesakul R, Brand OJ, et al. Association of caveolin-1 gene polymorphism with kidney transplant fibrosis and allograft failure. *JAMA* 2010;303:1282-7.
50. Fischeder M, Luckow B, Hocher B, Wüthrich RP, Rothenpieler U, Schneeberger H, et al. CC chemokine receptor 5 and renal transplant survival. *Lancet* 2001;357:1758-61.
51. Williams D, Haragsim L. Calcineurin nephrotoxicity. *Adv Chronic kidney Dis* 2006;13:47-55.
52. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a non renal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-40.
53. Ekberg H, Grinyó J, Nashan B, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Voulgari A, et al. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: The CAESAR study. *Am J Transplant* 2007;7:560-70.
54. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-33.

55. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al.; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75.
56. Shihab FS, Waid TH, Conti DJ, Yang H, Holman MJ, Mulloy LC, et al.; CRAF Study Group. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in patients at risk for chronic renal allograft failure: 60-month results of the CRAF study. *Transplantation* 2008;85:1261-9.
57. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vitko S, Hugo C, Demirbas A, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:1876-85.
58. Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, Nyberg G, Grönhagen-Riska C, Madsen S, et al.; Assessment of Lescol in Renal Transplantation Study Investigators. Risk factors for reaching renal endpoints in the assessment of lescol in renal transplantation (ALERT) trial. *Transplantation* 2005;79:205-12.
59. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002;62:311-8.
60. Salvadori M, Rosati A, Bock A, Chapman J, Dussol B, Fritsche L, et al. Estimated one-year glomerular filtration rate is the best predictor of long-term graft function following renal transplant. *Transplantation* 2006;81:202-6.
61. Serón D, Arias M, Campistol JM, Morales JM; The Spanish Chronic Allograft Nephropathy Study Group. Late renal allograft failure between 1990 and 1998 in Spain: a changing scenario. *Transplantation* 2003;76 (11):1588-94.
62. Halimi JM, Buchler M, Al-Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marlière JF, et al. Urinary albumin excretion and the risk of loss and death in proteinuric and non-proteinuric renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:618-25.
63. Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 3:III47-51.
64. Hernández D, Pérez G, Marrero D, Porrini E, Rufino M, González-Posada JM, et al. Early association of low-grade albuminuria and allograft dysfunction predicts renal transplant outcomes. *Transplantation* 2012;93(3):297-303.

D. Seguimiento del paciente trasplantado renal: monitorización clínica

La definición de disfunción crónica del injerto renal en las guías KDIGO¹ es presencia de un filtrado glomerular estimado (FGe) < 40 ml/min y/o proteinuria > 500 mg/día, definición que no satisface más que al 55% de los nefrólogos que contestaron la encuesta de este Consenso. Su prevalencia al año del trasplante puede llegar a ser superior al 20% según datos no publicados del Estudio Español de Nefropatía Crónica del Trasplante². Sin embargo, esta prevalencia está enormemente influenciada por el tipo de trasplante y, sobre todo, por la edad del donante. A modo de ejemplo, según datos de nuestro centro el 60% de los pacientes que han recibido injertos de donantes mayores de 60 años presenta un FGe al año del trasplante inferior a 40 ml/min. Resulta obvio, pues, que, además de causas inmunológicas de disfunción crónica del injerto, existen otros muchos factores que van a influir sobre la función del injerto, como se ha comentado en el capítulo anterior. En este capítulo, nos ceñiremos al seguimiento que hay que realizar a partir de los 3 meses del trasplante, período a partir del cual el riesgo de rechazo agudo ha disminuido.

MONITORIZACIÓN CLÍNICA DE LA DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO RENAL

Desde un punto de vista clínico, más allá de la identificación de los casos con disfunción crónica del injerto renal, lo más relevante es identificar aquellos casos que van a presentar un deterioro progresivo de la función renal, muchas veces acompañado de proteinuria e hipertensión arterial (HTA). Las recomendaciones al respecto recogidas en las guías KDIGO se basan en un escaso nivel de evidencia. Recientemente, Kasiske et al.³ han propuesto un modelo predictivo de supervivencia del injerto a 5 años basado en datos clínicos obtenidos pretrasplante, a la semana o al año del trasplante. Existe incluso una página web donde se puede calcular la probabilidad de pérdida del injerto a 5 años en función de estas variables clínicas (<http://www.txscores.org>). Sin embargo, hay que tomar

estos modelos con cautela, pues, en primer lugar, se basan en población americana, y en segundo lugar, se han construido a partir de datos retrospectivos.

La monitorización clínica se realiza mediante el seguimiento periódico en la consulta externa y debería tener como objetivo la detección PRECOZ de la disfunción crónica del injerto para así poder intervenir terapéuticamente y mejorar el pronóstico.

En cada visita, el nefrólogo debe tener siempre presente la historia nefrológica del enfermo: causa de insuficiencia renal (posibilidad o no de recidiva), riesgo inmunológico (trasplante renal previo, sensibilización HLA [*anti-human leukocyte antigen*], antecedente de rechazo agudo) y cuál ha sido la mejor creatinina alcanzada después del trasplante renal actual.

La introducción de fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede asociarse a un decremento del filtrado glomerular en trasplantados renales, especialmente cuando existe disfunción renal. Este efecto no suele ser progresivo y habitualmente es reversible⁴.

FRECUENCIA DE SEGUIMIENTO

En las guías KDIGO se recomienda el seguimiento quincenal del paciente entre los meses 3-6 postrasplante, el seguimiento mensual entre los meses 7-12, y cada 2-3 meses después del año del trasplante¹.

DATOS CLÍNICOS (EN CADA VISITA)

1. Adherencia al tratamiento

Una parte importante de la anamnesis debe dirigirse a detectar falta de cumplimiento (tanto involuntaria como vo-

luntaria) en la prescripción farmacológica, fundamentalmente de los fármacos inmunosupresores. La falta de adherencia puede llegar a ser una causa significativa de disfunción crónica del injerto. Puede sospecharse cuando se detectan niveles injustificadamente variables de fármacos inmunosupresores o faltas de asistencia a las visitas, sobre todo en pacientes jóvenes o con algún trastorno psiquiátrico o drogodependencia.

Se recomienda repasar con el paciente el tratamiento en cada visita. El paciente debe ser capaz de explicar qué dosis, cuándo y cómo toma la medicación. La falta de adherencia por decisión del paciente es más difícil de detectar; podemos hacerlo indirectamente a través del interrogatorio sobre efectos adversos (si el paciente dice que siempre que toma un determinado producto le produce un determinado efecto adverso molesto, podemos sospechar que alguna vez no se lo toma). La falta de adherencia también puede detectarse mediante entrevistas del paciente con personal sanitario de apoyo o bien mediante entrevistas con familiares. Se recomienda que en cada visita se le recuerde al enfermo que tomar correctamente el tratamiento es una condición indispensable para prolongar la supervivencia del injerto⁵.

2. Exploración física: peso y presión arterial

Los pacientes trasplantados suelen ganar peso después del trasplante. La obesidad, definida como un índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$, es un factor de riesgo cardiovascular y puede asociarse a hiperfiltración, proteinuria y progresivo deterioro de la función renal⁶. El aumento brusco de peso asociado a disminución del volumen de diuresis puede indicar retención hidrosalina secundaria a insuficiencia renal o síndrome nefrótico.

El 50-90% de los pacientes trasplantados presenta HTA, definida como 140/90 mmHg, y es un factor asociado a peor supervivencia del injerto⁷. La tensión arterial (TA) ha de tomarse después de 5 minutos, como mínimo, en sedestación, con el brazo plegado sobre el pecho y con

un manguito apropiado. Deben realizarse al menos dos tomas. Se recomienda mantener la TA sistólica < 130 y la TA diastólica $< 80 \text{ mmHg}$ ¹. La ausencia de control de la TA puede ser un signo indirecto de mal cumplimiento, de progresión de la nefropatía o asociarse a toxicidad por anticalcineurínicos.

Debe valorarse si existen signos de retención hidrosalina y soplos femorales o sobre el injerto renal que sugieran estenosis de la arteria renal. La aparición de edema puede asociarse a síndrome nefrótico, toxicidad por fármacos, deterioro de la función renal o insuficiencia cardíaca.

DATOS ANALÍTICOS

1. Creatinina sérica

La determinación de la creatinina sérica debe realizarse en cada visita. Debe tenerse en cuenta siempre cuál ha sido la mejor creatinina después del trasplante; resulta más informativa la comparación de la creatinina actual con la mejor alcanzada postrasplante que la comparación con la de la visita inmediatamente anterior⁸. El valor de la creatinina al año del trasplante es un factor pronóstico muy importante de supervivencia del injerto^{9,10}.

2. Fórmulas de estimación del filtrado glomerular

Se recomienda su estimación en cada visita. Al igual que con la creatinina, el concepto de mejor filtrado glomerular (FG) postrasplante debe tenerse también en cuenta. Existen diversas fórmulas de estimación del filtrado glomerular (Cockcroft-Gault, MDRD, Nankivell, CKD-EPI). No existen datos suficientes para sugerir que una fórmula sea superior a otra¹, pero la ecuación de Cockcroft-Gault puede sobrestimar el nivel de función renal. La estimación del FG mediante estas fórmulas puede ser útil para comparar grupos de pacientes. Sin embargo, en un mismo paciente, no parece que sean superiores a la

creatinina para estimar la función renal. La razón es que de una visita a otra los cambios de FG estimados por estas fórmulas dependen únicamente del valor de la creatinina, pues las demás variables suelen permanecer sin cambios.

Existen páginas web para el cálculo del valor del FG mediante estas fórmulas:

http://www.kidney.org/professionals/KLS/gfr_calculator.cfm

<http://www.nephron.com/mdrd/default.html>

3. Proteinuria y albuminuria

La proteinuria, y en particular la albuminuria, es un marcador precoz de daño renal. Los pacientes trasplantados con proteinuria suelen tener peor función renal que los que carecen de ella. La consideración en la guía KDIGO de proteinuria > 500 mg/día como signo de disfunción crónica del injerto es totalmente arbitraria¹. Es probable que niveles muy inferiores de proteinuria indiquen ya patología establecida del injerto y, lo que es más importante, potencialmente reversible¹¹. La proteinuria puede ser a expensas de albuminuria o de otras proteínas tubulares, según donde se localice principalmente la lesión renal responsable (glomerular o túbulo-intersticial). Parece que, más que la proteinuria, la albuminuria sería marcador pronóstico de supervivencia del injerto¹².

En cuanto al grado de proteinuria que debe aconsejar la realización de biopsia del injerto, un 43% de nefrólogos que contestaron la encuesta referida en este Consenso marcan el límite en 500 mg/24 h, mientras que un 47% lo marcan en 1000 mg/día.

La proteinuria o la albuminuria pueden medirse en orina de 24 h o en una muestra aislada de orina y expresarse normalizada por la concentración de creatinina urinaria. Cada vez más se impone este segundo método de medida, fundamentalmente por ser más cómodo y más fiable al no depender del valor del volumen de orina recogido en 24 h¹.

4. Microbiología

Urocultivo

La infección urinaria es la infección más frecuente después del trasplante. Prácticamente la mitad de los pacientes presentan al menos un episodio de bacteriuria o infección urinaria¹³. Los principales factores de riesgo son sexo femenino, diabetes y tener alteraciones de la vía urinaria. La bacteriuria es factor de riesgo de pielonefritis y bacteriemia de origen urinario, incluso si se trata con antibióticos¹³. No existe consenso, pues, acerca de si debe monitorizarse en todos los pacientes a partir de los 3 meses postrasplante y tratarse con antibióticos. El impacto de la infección urinaria sobre la supervivencia del injerto también es controvertida¹⁴.

Virus BK

En el trasplante renal, la prevalencia de la nefropatía asociada con poliomavirus BK oscila entre el 1 y el 10%¹⁵ en función del régimen inmunosupresor y de los métodos de aproximación al diagnóstico localmente utilizados. Puede ser causa de disfunción aguda y de disfunción crónica del injerto, ya sea por nefritis intersticial o por afectación de la vía urinaria. La mayor incidencia se produce durante el primer año postrasplante. Se recomienda monitorizar la viremia mensualmente durante los 3 primeros meses, y después cada 3 meses hasta los 12 meses¹.

PRUEBAS DE IMAGEN

Deben practicarse siempre que existe disfunción del injerto. Proporcionarán información relevante acerca de la vascularización, eco-estructura y de la vía urinaria¹⁶. En seguimiento, la práctica anual o bianual de una ecografía renal es recomendable para detectar alteraciones de vía urinaria, además de para descartar patología tumoral sobre riñones propios. Incluso, un índice de resistencia > 0,8 a los 3 meses del trasplante se ha asociado a peor supervivencia del injerto¹⁷. Se ha propuesto que la utilización de contraste ecográfico puede ayudar

a la detectar de forma precoz casos de nefropatía del trasplante sin alteraciones de la función renal ni del índice de resistencia¹⁸.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
2. Moreso F, Alonso A, Gentil MA, González-Molina M, Capdevila L, Marcén R, et al.; Spanish Late Allograft Dysfunction Study Group. Improvement in late renal allograft survival between 1990 and 2002 in Spain: results from a multicentre case-control study. *Transpl Int* 2010;23(9):907-13.
3. 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(5):947-60.
4. Cruzado JM, Rico J, Grinyó JM. The renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: pros and cons. *Transpl Int* 2008;21(4):304-13.
5. Pinsky BW, Takemoto SK, Lentine KL, Burroughs TE, Schnitzler MA, Salvalaggio PR. Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. *Am J Transplant* 2009;9(11):2597-606.
6. Papalia T, Greco R, Lofaro D, Maestripieri S, Mancuso D, Bonofiglio R. Impact of continuous value of body mass index on graft loss in overweight patients. *Transplant Proc* 2010;42(4):1074-6.
7. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006;82(5):603-11.
8. Hariharan S. Correlation of change in serum creatinine levels 30 days after renal transplantation with long-term graft survival. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2(4):190-1.
9. Foucher Y, Daguin P, Akl A, Kessler M, Ladrière M, Legendre C, et al. A clinical scoring system highly predictive of long-term kidney graft survival. *Kidney Int* 2010;78(12):1288-94.
10. McEwan P, Baboolal K, Dixon S, Conway P, Currie CJ. Patterns of graft and patient survival following renal transplantation and evaluation of serum creatinine as a predictor of survival: a review of data collected from one clinical centre over 34 years. *Curr Med Res Opin* 2005;21(11):1793-800.
11. Cherukuri A, Welberry-Smith MP, Tattersall JE, Ahmad N, Newstead CG, Lewington AJ, et al. The clinical significance of early proteinuria after renal transplantation. *Transplantation* 2010;89(2):200-7.
12. Halimi JM, Matthias B, Al-Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marlière JF, et al. Respective predictive role of urinary albumin excretion and nonalbumin proteinuria on graft loss and death in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7(12):2775-81.
13. Fiorante S, López-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Juan RS, Andrés A, et al. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2010;78(8):774-81.
14. de Souza RM, Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant patient. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4(5):252-64.
15. Burgos D, Jironda C, Martín M, González-Molina M, Hernández D. BK virus-associated Nephropathy. *Nefrologia* 2010;30(6):613-7.
16. Jimenez C, Lopez MO, Gonzalez E, Selgas R. Ultrasonography in kidney transplantation: values and new developments. *Transplant Rev (Orlando)* 2009;23(4):209-13.
17. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stucht S, Hiss M, Schwarz A, et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 2003;349(2):115-24.
18. Schwenger V, Korosoglou G, Hinkel UP, Morath C, Hansen A, Sommerer C, et al. Real-time contrast-enhanced sonography of renal transplant recipients predicts chronic allograft nephropathy. *Am J Transplant* 2006;6(3):609-15.

E. Seguimiento del paciente trasplantado renal: monitorización histológica

Las biopsias de seguimiento han demostrado que las lesiones histológicas aparecen antes que el deterioro funcional y/o la proteinuria^{1,2}. La fibrosis intersticial (FI) y la atrofia tubular (AT) o el rechazo subclínico en pacientes con función estable se asocian a una disminución de la supervivencia del injerto^{3,4}. Más recientemente, se ha precisado que es la coexistencia de FI/AT y rechazo subclínico lo que marca el mal pronóstico, y no la FI/AT o el rechazo subclínico aislado^{5,7}.

RECHAZO SUBCLÍNICO, FIBROSIS INTERSTICIAL/ATROFIA TUBULAR Y TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

El tratamiento del rechazo subclínico con *bolus* de esteroides en la época de la ciclosporina y azatioprina, cuando la prevalencia de rechazo subclínico era superior al 50%, se asociaba a una menor progresión de la FI/AT⁸. Posteriormente, la introducción de tacrolimus y micofenolato ha permitido una reducción del rechazo subclínico desde el 60 hasta el 10% aproximadamente⁹⁻¹¹. Esta estrecha relación entre inflamación subclínica y la pauta inmunosupresora es uno de los hallazgos más consistentes en los estudios realizados mediante biopsias de protocolo. Por ejemplo, en un estudio prospectivo y aleatorizado, se describió que la tasa de rechazo subclínico al año y la fibrosis a los 5 años era menor en los pacientes que recibían un anticalcineurínico asociado a un inhibidor de la mTOR, en comparación con los pacientes que recibían un anticalcineurínico asociado a micofenolato mofetil, sugiriendo una vez más la existencia de una relación entre intensidad de la pauta inmunosupresora, la prevalencia del rechazo subclínico precoz y de la FI/AT tardía¹². Por otra parte, en los enfermos de bajo riesgo inmunológico que reciben riñones de donantes jóvenes, se ha observado que las pautas sin inhibidores de la calcineurina basadas en inhibidores de la mTOR o en belatacept se asocian a una menor progresión de la FI/AT^{13,14}.

En un estudio prospectivo, los pacientes tratados inicialmente con ciclosporina, micofenolato y prednisona fueron aleatorizados para retirar la ciclosporina o el micofenolato. En los pacientes en los que se retiraba la ciclosporina, la presencia de rechazo subclínico en la biopsia a los 3 meses se asoció a un mayor riesgo de rechazo agudo, sugiriendo que la presencia de rechazo subclínico contraindicaría la disminución del tratamiento inmunosupresor¹⁵.

BIOPSIAS DE SEGUIMIENTO Y RECHAZO CRÓNICO HUMORAL

Las biopsias de seguimiento permiten el diagnóstico precoz de la glomerulopatía del trasplante¹⁶, cuya prevalencia es del 20% a los 5 años; su evaluación mediante microscopía electrónica permite el diagnóstico en estadios muy precoces, aproximadamente dos años antes de la aparición de alteraciones en la microscopía óptica¹⁷. La presencia de C4d en biopsias de protocolo es infrecuente¹⁸. Sin embargo, en situaciones especiales, como el trasplante ABO incompatible, el C4d es positivo en el 80% de las biopsias de protocolo, y en el trasplante en pacientes con *cross match* positivo tratados con plasmaféresis, inmunoglobulinas, el C4d es positivo en el 26%. En el trasplante ABO incompatible, el C4d positivo no se asocia a lesiones histológicas sugestivas de rechazo humoral, mientras que en el trasplante con *cross match* positivo el C4d se asocia a marginación leucocitaria y a la progresión de la FI/AT^{19,20}.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 3003;11:349:2326-33.

2. Stegall MD, Park WD, Larson TS, Gloor JM, Cornell LD, Sethi S, et al. The histology of solitary renal allografts at 1 and 5 years after transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:1-10.
3. Serón D, Moreso F. Protocol biopsies in renal transplantation: prognostic value and of structural monitoring. *Kidney Int* 2007;72:690-7.
4. Choi BS, Shin MJ, Shin SJ, Kim YS, Choi YJ, Kim YS, et al. Clinical significance of an early protocol biopsy in living-donor renal transplantation: ten-year experience at a single center. *Am J Transplant* 2005;5:1354-60.
5. Shishido S, Hiroshi A, Hideo N, Mori Y, Satoh H, Kamimaki I, et al. The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1046-53.
6. Cosio FG, Grande JP, Larson TS, Gloor JM, Velosa JA, Textor SC, et al. Kidney allograft fibrosis and atrophy early after living donor transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:1130-6.
7. Moreso F, Ibernón M, Gomà 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.
8. Rush D, Jeffrey J, Trpkov K, Solez K, Gough J. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *Am Soc Nephrol* 1998;9:2129-34.
9. Gloor JM, Cohen AJ, Lager DJ, Grande JP, Fidler ME, Velosa JA, et al. Subclinical rejection in tacrolimus treated renal transplant recipients. *Transplantation* 2002;73:1965-8.
10. Moreso F, Serón D, Carrera M, Gil-Vernet S, Cruzado JM, Hueso M, et al. Baseline immunosuppression is associated with histologic findings in early protocol biopsies. *Transplantation* 2004;78:1064-8.
11. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. Natural history, risk factors and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 2004;78:242-9.
12. Anil Kumar MS, Irfan Saeed M, Ranganna K, Malat G, Sustento-Reodica N, Kumar AM, et al. Comparison of four different immunosuppression protocols without long term steroid therapy in kidney recipients monitored by surveillance biopsy: five year outcomes. *Transpl Immunol* 2008;20:32-42.
13. Mota A, Arias M, Taskinen EL, Paavonen T, Brault Y, Legendre C, et al. Sirolimus based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved renal histology and function at 3 years. *Am J Transplant* 2004;4:953-61.
14. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blanco G, et al. Coestimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005;353:770-81.
15. Hassan M, Labalette M, Copin MC, Glowacki F, Provôt F, Pruv FR, et al. Predictive factors of acute rejection after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients who receive mycophenolate mofetil: results from a prospective randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2509-16.
16. Gloor JM, Sethis S, Stegall M, Park WD, Moore SB, DeGoeij S, et al. Transplant glomerulopathy: subclinical incidence and association with alloantibody. *Am J Transplant* 2007;7(9):2124-33.
17. Wavamunno MD, O'Connell PJ, Vitalone M, Fung CL, Allen RD, Chapman JR, et al. Transplant glomerulopathy: ultrastructural abnormalities occur early in longitudinal analysis of protocol biopsies. *Am J Transplant* 2007;7:2757-68.
18. Mengel M, Bogers J, Bosmans JL, Serón D, Moreso F, Carrera M, et al. Incidence of C4d stain in protocol biopsies from renal allografts: results from a multicenter trial. *Am J Transplant* 2005;5:1050-6.
19. Haas M, Rahman MH, Racusen LC, Kraus ES, Bagnasco SM, Segev DL, et al. C4d and C3d staining in biopsies of ABO- and HLA- incompatible renal allografts: correlation with histologic findings. *Am J Transplant* 2006;6:1829-40.
20. Haas M, Montgomery RA, Segev DL, Rahman MH, Racusen LC, Bagnasco SM, et al. Subclinical acute antibody-mediated rejection in positive cross match renal allografts. *Am J Transplant* 2007;7:576-85.

F. Diagnóstico etiopatogénico de la disfunción renal en el paciente trasplantado renal

Aunque no parece adecuado ignorar por completo el concepto clínico y sindrómico de disfunción y daño crónico del injerto (DCI), es necesario profundizar en los diversos orígenes etiopatogénicos de una similar situación clínica, que habitualmente conduce a la pérdida de la función del injerto renal de modo más o menos acelerado¹. El resultado final de los diversos mecanismos implicados en cada caso de DCI es la fibrosis y la esclerosis renal, y la herramienta esencial para su caracterización y diagnóstico es la biopsia². Utilizando diversos criterios diagnósticos, el patólogo puede y debe definir lesiones específicas que permitan la identificación de los procesos patogénicos que afectan al aloinjerto³. Aunque algunos casos permanecerán con el diagnóstico de «fibrosis intersticial/atrofia tubular (FI/AT) sin causa específica», en la mayoría de las ocasiones pueden hacerse diagnósticos específicos.

Con el fin de mejorar las posibilidades diagnósticas de la biopsia, es aconsejable disponer de la información que facilita la biopsia basal del «momento 0», o la biopsia preimplante^{4,5}, principalmente en presencia de donantes con criterios expandidos para poder identificar lesiones histológicas preexistentes. Incluso en el donante vivo tiene potencial interés⁶. La glomerulosclerosis, la arteriosclerosis, la hialinosis arteriolar y la propia FI/AT son frecuentes. Además de disponer de datos histológicos basales para mejorar el rendimiento en el diagnóstico de DCI y sus diversas variantes etiopatogénicas, es muy relevante mantener una actitud muy vigilante y realizar un diagnóstico lo más precoz y específico posible para poder desarrollar las estrategias terapéuticas disponibles con esperanzas de eficacia⁷.

El daño crónico del aloinjerto desencadena disfunción renal progresiva a través de diversos mecanismos (tabla 2).

Sus causas no inmunes más relevantes son la nefrotoxicidad por anticalcineurínicos y la hipertensión arterial. La nefrotoxicidad crónica por anticalcineurínicos puede de-

tectarse en biopsias de protocolo incluso en los primeros meses después del trasplante. Se traduce en hialinosis arteriolar, FI/AT en patrón isquémico «en bandas» o difuso^{8,9}. El estudio exhaustivo de una serie reciente concluye que por sí sola y aisladamente esta nefrotoxicidad es raramente causa de daño crónico y pérdida del aloinjerto¹⁰. La hipertensión arterial mal controlada provoca lesiones en el injerto renal que incluyen engrosamiento de la fibrointima arterial con duplicación de la elástica interna (fibroelastosis), hialinosis arteriolar, glomerulosclerosis y, por supuesto, FI/AT. La obstrucción urinaria crónica, la nefritis viral, especialmente la debida a virus BK¹¹, y la pielonefritis bacteriana son otras causas de daño crónico del aloinjerto, relevantes en el diagnóstico diferencial.

Además de las causas no inmunológicas de AT/FI, el daño crónico puede ser mediado por aloanticuerpos o por células T^{1,2,12}. En ambos tipos de lesión pueden estar presentes componentes mixtos, bien un infiltrado celular que afecta al injerto durante un episodio de rechazo agudo mediado por anticuerpos, bien fenómenos aloinmunes simultáneos a daño mediado por células T.

El desarrollo del C4d como un marcador específico del depósito de aloanticuerpos en el endotelio capilar y el uso de técnicas específicas de detección de estos anticuerpos han aumentado las posibilidades de diagnóstico precoz y tratamiento del rechazo crónico mediado por anticuerpos^{12,13}. Los componentes típicos que se recogen en los criterios común y recientemente aceptados son el depósito de C4d en capilares peritubulares y una variedad de hallazgos histológicos crónicos que se detallan en la tabla 2. No obstante, más recientemente se ha descrito la posibilidad del rechazo crónico mediado por anticuerpos sin depósitos de C4d, con una base etiopatogénica de lesión endotelial más independiente de complemento, que, según los autores que lo describen, podría explicar muchos casos de pérdidas tardías del injerto renal en las que no se detectan depósitos C4d peritubulares¹⁴.

Tabla 2. Causas de daño crónico del injerto renal y correlación morfológica

ETIOLOGÍA	CAMBIOS MORFOLÓGICOS TÍPICOS
Daño no inmune	
Fibrosis intersticial y atrofia tubular por nefrotoxicidad de inhibidores de calcineurina	Hialinosis arteriolar con nódulos hialinos periféricos y/o aumento progresivo en ausencia de hipertensión arterial o diabetes. Daño celular tubular con vacuolización isométrica.
Fibrosis intersticial y atrofia tubular por hipertensión arterial	Engrosamiento fibrointimal con reduplicación de la elástica, normalmente con cambios hialinos en arteriolas
Obstrucción urinaria crónica	Dilatación tubular marcada. Cilindros de proteínas de Tamm-Horsfall con extravasación al intersticio y/o los linfáticos
Nefropatía viral (especialmente nefropatía por virus BK)	Inclusiones virales en histología e inmunohistología y/o microscopía electrónica, grados variables de inflamación túbulo-intersticial y nefritis crónica
Pielonefritis bacteriana	Neutrófilos intratubulares y peritubulares, con formación folicular linfoide
Daño inmune	
Rechazo crónico mediado por alo-anticuerpos	Depósito de C4d en capilares peritubulares, con combinaciones de multilaminación de las membranas basales de los capilares peritubulares, duplicación de las membranas basales glomerulares (glomerulopatía del trasplante) o engrosamiento intimal fibroso en arterias sin duplicación de la elástica interna. Otros hallazgos: células mononucleares inflamatorias en capilares peritubulares, glomerulitis, infiltrado plasmocitario intersticial
Rechazo crónico mediado por células T	Fibrosis intimal arterial con infiltración mononuclear en áreas de fibrosis y formación de neo-íntima

La lesión histológica de glomerulopatía del trasplante, bien caracterizada desde hace décadas, se ha incorporado ya desde el punto de vista etiopatogénico a la definición de rechazo crónico mediado por anticuerpos¹⁵, y se acepta que es su hallazgo histológico más característico, aunque en muchos casos no se detecten depósitos de C4d¹⁶. El término «rechazo crónico mediado por anticuerpos» es ahora una entidad establecida, y su impacto en la evolución y supervivencia de paciente e injerto renal va progresivamente demostrándose. Sin embargo, la exigencia de depósitos C4d para su diagnóstico parece no sostenerse con las evidencias actuales y podría suprimirse^{14,16}.

El rechazo crónico activo mediado por células T se reconoce en la biopsia por la fibrosis intimal arterial con infil-

tración mononuclear en las áreas de fibrosis y formación de neoíntima². La presencia en biopsias de protocolo de hallazgos histológicos de rechazo agudo mediado por células T, sin deterioro aparente de la función renal, no encaja en ninguna de las categorías del nuevo esquema de Banff. Sin embargo, estudios recientes sugieren que este rechazo subclínico se asocia con daño crónico del aloinjerto, fibrosis y atrofia¹⁷. El significado del depósito subclínico de C4d en capilares peritubulares es desconocido.

De acuerdo con el nuevo esquema de Banff '05, la categoría 5 incluye casos de FI/AT en los que no puede definirse una etiología específica (tabla 3). La cuantificación de estos cambios se basa en el porcentaje de corteza con FI/AT. El daño histológico se observa comúnmente sin

Tabla 3. Categorías de daño crónico de la patología del trasplante renal (Clasificación de Banff '05)

Categoría ^a	Criterios morfológicos diagnósticos
Categoría 2 (rechazo mediado por anticuerpos) - Subcategoría 2 (rechazo mediado por anticuerpos crónico activo)	Depósito de C4d en capilares peritubulares con al menos una de: 1) Multilaminación de la membrana basal en capilares peritubulares 2) Reduplicación de las membranas basales glomerulares (glomerulopatía del trasplante) 3) Fibrosis intimal arterial con infiltración mononuclear en áreas de fibrosis y formación de neo-íntima 4) fibrosis intersticial y atrofia tubular
Categoría 4 (rechazo mediado por células T) - Subcategoría 2 (rechazo mediado por células T crónico activo)	Arteriopatía crónica del aloinjerto, fibrosis intimal arterial con infiltración mononuclear celular en áreas de fibrosis y formación de neo-íntima
Categoría 5 (fibrosis intersticial y atrofia tubular sin evidencia de etiología específica)	Grado I. Leve (menos del 25% del área cortical) Grado II. Moderada (26-50%) Grado III. Severa (> 50%) (puede incluir esclerosis glomerular o vascular)
Categoría 6 (cambios no relacionados con rechazo agudo o crónico [todos los cambios no-inmunes de la tabla 2])	Tabla 2

^a Categoría 1 es «Normal» y Categoría 3 es «cambios Borderline».

una repercusión clínica especial en biopsias de protocolo¹⁸. Sin embargo, el deterioro progresivo de función renal manifestado por un aumento de la creatinina sérica o el desarrollo de proteinuria con frecuencia alerta al clínico de la presencia de esta forma de daño renal crónico. El deterioro de la función es un signo tardío de enfermedad que suele implicar un daño histológico severo con fibrosis y glomeruloesclerosis¹⁹.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yates PJ, Nicholson ML. The aetiology and pathogenesis of chronic allograft nephropathy. *Transplant Immunol* 2006;16:148-57.
2. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007;7:518-26.
3. Racusen LC, Regele H. The pathology of chronic allograft dysfunction. *Kidney Int* 2010;78(suppl 119):S27-S32.
4. Randhawa P. Role of kidney biopsies in renal transplantation. *Transplantation* 2001;71:1361-5.
5. Serón D, Anaya F, Marcén R, del Moral RG, Martul EV, Alarcón A, et al. Guidelines for indicating, obtaining, processing and evaluating kidney biopsies. *Nefrología* 2008;28(4):385-96.
6. Mancilla E, Avila-Casado C, Uribe-Urbe N, Morales-Buenrostro LE, Rodríguez F, Vilatoba M, et al. Time-zero renal biopsy in living kidney transplantation: a valuable opportunity to correlate predonation clinical data with histological abnormalities. *Transplantation* 2008;86:1684-8.
7. Campistol JM, Boletis IN, Dantal J, de Fijter JW, Hertig A, Neumayer HH, et al. Chronic allograft nephropathy--a clinical syndrome: early detection and the potential role of proliferation signal inhibitors. *Clin Transplant* 2009;23(6):769-77.
8. Busauschina A, Schnuelle P, van der Woude FJ. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 2004;36(2 Suppl):229S.

9. Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F. The differential diagnosis between rejection and cyclosporine toxicity. *Kidney Int Suppl* 1995;52:S63.
10. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009;9:527-35.
11. Nickleit V, Mihatsch MJ. Polyomavirus nephropathy in native kidneys and renal allografts: an update on an escalating threat. *Transpl Int* 2006;19(12):960.
12. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, et al. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003;3(6):708.
13. Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, Colvin RB, Jordan S, Kobashigawa J, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004;4(7):1033.
14. Sis B, Halloran PF. Endothelial transcripts uncover a previously unknown phenotype: C4d-negative antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15(1):42-8.
15. Fotheringham J, Angel CA, McKane W. Transplant glomerulopathy: morphology, associations and mechanism. *Nephron Clin Pract* 2009;113(1):c1-7.
16. Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant* 2009;9:2520-31.
17. Moreso F, Ibernón M, Gomà 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(4):747-52.
18. Nankivell BJ, Chapman JR. The significance of subclinical rejection and the value of protocol biopsies. *Am J Transplant* 2006;6(9):2006-12.
19. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(10):3015-26.

Anexo 1. Encuesta referida al documento de consenso, con sus respectivas respuestas en porcentaje.

1. En su opinión, el término «nefropatía crónica del injerto»:

- a) Está obsoleto y no debería emplearse64%
- b) Está muy asentado y todo intento de modificación está, probablemente, condenado al fracaso38%

2. ¿Qué terminología utiliza para referirse al deterioro crónico y progresivo de la función del injerto renal, en pacientes sin un diagnóstico específico?

- a) Nefropatía crónica del injerto (NCI)30%
- b) Disfunción crónica del injerto63%
- c) Nefropatía crónica del trasplante4%
- d) Rechazo crónico (RC)4%

3. ¿Cuál de las siguientes definiciones de disfunción renal crónica en pacientes trasplantados renales le parece más adecuada?

- a) Es un síndrome clínico, caracterizado por deterioro de la función renal y la presencia de FI/AT, pero también por otros cambios histológicos, todo ello sin una causa específica13%
- b) Es una entidad caracterizada por un progresivo deterioro de función renal, asociada a proteinuria e HTA. Desde el punto de vista histológico muestra hallazgos característicos, pero no específicos, a nivel vascular, glomerular y túbulo-intersticial16%
- c) Se desaconseja el empleo de los términos NCI o RC y se recomienda utilizar en su lugar el término «daño crónico del injerto/DCl» (*chronic allograft injury/CAI*); es, por tanto, un diagnóstico de exclusión y se caracteriza por un progresivo deterioro de la función renal, no debido a recurrencia de la enfermedad de base u otras causas que puedan ser reconocidas como tales. La expresión histológica predominante es la FI/AT, pero puede incluir otras lesiones70%

4. Ante un deterioro de la función del injerto renal sin causa evidente y en ausencia de contraindicación clínica:

- a) Se procede a realizar una biopsia del injerto renal siempre67%
- b) Se biopsia en casos seleccionados23%
- c) Se biopsia sólo si no hay respuesta a otras medidas previas9%

5. En un paciente con una función renal estable, ¿cuál es el nivel de la proteinuria a partir del cual estaría indicada la biopsia?

- a) 150 mg/24 h1%
- b) 500 mg/24 h43%
- c) 1 g/24 h47%
- d) > 2 g/24 h9%

6. ¿Cuántos cilindros deben extraerse en una biopsia por disfunción crónica?

- a) 14%
- b) 272%
- c) Más de 223%

[Continúa anexo en página siguiente >>](#)

>> Continuación anexo 1. Encuesta referida al documento de consenso, con sus respectivas respuestas en porcentaje.

7. ¿Es necesario realizar biopsias de protocolo?

- a) No32%
- b) Sí, solamente en pacientes de alto riesgo inmunológico41%
- c) Sí, en todos los pacientes26%

8. En su Centro el informe de resultados de la biopsia indicada por disfunción crónica incluye:

- a) El diagnóstico según criterios de Banff22%
- b) El diagnóstico y la evaluación de las lesiones en los distintos compartimentos según Banff73%
- c) No utiliza los criterios de Banff3%

9. En su Centro, en las biopsias de injerto ¿se realizan técnicas para C4d y poliomavirus SV 40 de forma rutinaria?

- a) Sí, para C4d46%
- b) Sí, para poliomavirus0%
- c) Sí, se realizan ambas técnicas de forma rutinaria38%
- d) No se lleva a cabo ninguna de las técnicas de forma rutinaria14%

10. En los pacientes en los que se realiza una biopsia por disfunción crónica, ¿es aconsejable realizar anticuerpos anti-HLA circulantes?

- a) No0%
- b) Sí81%
- c) Sólo en casos seleccionados18%

11. En los pacientes con insuficiencia renal secundaria a una glomerulonefritis:

- a) Realizar biopsias con criterios habituales40%
- b) Indicar la biopsia con un umbral de proteinuria más bajo y/o hematuria52%
- c) Realizar biopsias de protocolo9%

12. ¿Le parece correcta la definición de disfunción crónica del injerto renal en las guías KDIGO: presencia de un FGe < 40 ml/min y/o proteinuria > 500 mg/día?

- a) Sí55%
- b) No46%

13. ¿Cuáles son los tiempos de seguimiento más apropiados en la consulta en pacientes estables?

¿Le parece correcta la recomendación KDIGO respecto a la frecuencia de seguimiento (seguimiento quincenal del paciente entre los meses 3-6 postrasplante, el seguimiento mensual entre los meses 7-12 y cada 2-3 meses después del año del trasplante)?

- a) Estoy de acuerdo con las guías KDIGO75%
- b) Creo que el seguimiento es demasiado frecuente20%
- c) Creo que el seguimiento es poco frecuente4%

[Continúa anexo en página siguiente >>](#)

>> **Continuación anexo 1.** Encuesta referida al documento de consenso, con sus respectivas respuestas en porcentaje.

- 14. ¿Son necesarias las fórmulas de estimación del filtrado glomerular?**
- a) Con la creatinina sérica es suficiente4%
 - b) Sí son necesarias96%
- 15. ¿Es necesaria la determinación de albuminuria y de proteinuria?**
- a) Sí, ambas69%
 - b) Sólo albuminuria9%
 - c) Sólo proteinuria23%
- 16. ¿Cuál es la determinación más apropiada para el seguimiento de la proteinuria y/o albuminuria?**
- a) Muestra de orina de 24 horas52%
 - b) Cociente proteína/creatinina en orina49%
- 17. ¿Es necesaria la práctica en cada visita de un urocultivo?**
- a) Sí47%
 - b) No32%
 - c) Sólo ante el antecedente de infección urinaria previa20%
- 18. ¿Es necesaria la determinación de anticuerpos anti-HLA?**
- a) De forma periódica38%
 - b) En pacientes de alto riesgo inmunológico50%
 - c) En pacientes con C4d positivo en CPT10%
- 19. ¿Está de acuerdo con la recomendación de monitorizar el BK, mensualmente los 3 primeros meses y después cada 3 meses hasta los 12 meses?**
- a) No es necesaria la monitorización sistemática25%
 - b) Sí, mediante la viruria25%
 - c) Sí, mediante citología20%
 - d) Sí, mediante viremia27%
- 20. ¿Debe practicarse una ecografía doppler cada 1-2 años?**
- a) Sí83%
 - b) No0%
 - c) Solamente en pacientes seleccionados16%

Conflictos de interés

Este Consenso se ha financiado por una ayuda no restringida a la investigación de la empresa Novartis Farmacéutica S.A.

El Dr. Julio Pascual ha recibido compensación económica como ponente en simposios patrocinados por Novartis, y ha recibido soporte financiero para investigación por parte de Novartis, Amgen, Roche, Astellas y Fresenius.

El Dr. Daniel Serón ha recibido compensación económica como ponente en simposios patrocinados por Novartis, Astellas y Bristol Myers Squibb, y ha recibido soporte financiero para investigación por parte de Novartis, Roche, Astellas y Pfizer.

El Dr. Ángel Alonso ha recibido compensación económica como ponente en simposios patrocinados por Roche y Novartis, y ha recibido soporte financiero para investigación por parte de Novartis, Roche y Astellas.

La Dra. Dolores Burgos ha recibido compensación económica como ponente en simposios patrocinados por Novartis, y ha recibido soporte financiero para investigación por parte de Novartis, Roche, Astellas y Pfizer.

El Dr. Josep M. Cruzado ha recibido compensación económica como ponente en simposios patrocinados por Novartis.

Agradecimientos

Los miembros del Comité Científico son los únicos que han intervenido en la redacción del texto. La compañía Novartis Farmacéutica financió sus reuniones, pero nunca tuvo acceso al texto ni opinó sobre los contenidos de las reuniones, la redacción del manuscrito o la metodología.

El Comité Científico agradece a la Junta Directiva de la Sociedad Española de Nefrología el apoyo y el impulso ofrecidos para el desarrollo de este Consenso y el soporte técnico para la encuesta y el análisis de resultados.
