

# Biopsia del implante renal: ¿tiene valor pronóstico?

Raimundo García del Moral Garrido<sup>1</sup>, Juan Bravo Soto<sup>2</sup>,  
Raimundo García del Moral Martín<sup>3</sup>, Mercedes Caba Molina<sup>1</sup>,  
César García López<sup>1</sup>, Rosa Ríos Pelegrina<sup>1</sup>, Mercedes Gómez Morales<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad Provincial Intercentros de Anatomía Patológica de Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada

<sup>2</sup> Unidad Provincial Intercentros de Nefrología de Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada

<sup>3</sup> Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital del Área Sanitaria Sur de Granada, Granada

Nefrología Sup Ext 2015;6(2):11-24

## INTRODUCCIÓN

La biopsia incisional renal continúa siendo el método diagnóstico por excelencia de la patología del injerto renal<sup>1</sup>. Con independencia de que sus indicaciones y posibles diagnósticos tentativos sean diferentes en función del momento postrasplante en que aparece la disfunción del injerto (inmediata, temprana, dentro del primer año, tardía), los principales valores de la biopsia renal en el trasplante<sup>2</sup> residen en su capacidad para: *a*) analizar la patología previa existente en los riñones de donantes renales con criterios expandidos (ECD), para valorar si pueden ser implantados; *b*) distinguir la situación de rechazo agudo y crónico sobre la base de los criterios establecidos en las sucesivas conferencias de Banff; *c*) permitir la detección de los depósitos de C4d, muy sugerentes de rechazo humoral; *d*) identificar las lesiones propias de la nefrotoxicidad inducida por los anticalcineurínicos y demás fármacos empleados en trasplante renal, y *e*) diagnosticar las glomerulopatías de novo, la recidiva de la enfermedad glomerular recurrente y las nefropatías asociadas a infecciones por poliomavirus tipo BK, citomegalovirus, etc.

En el año 2009, un grupo de clínicos y nefropatólogos españoles expertos en trasplante renal publicaron en la revisi-

ta NEFROLOGÍA un documento de consenso sobre las indicaciones, el procesamiento y la evaluación de las biopsias renales en los pacientes trasplantados que, a día de hoy, continúa siendo totalmente válido<sup>3</sup>. Sin embargo, en la bibliografía reciente no se ha realizado una revisión basada en la evidencia sobre el valor pronóstico de la biopsia renal durante la evaluación del paciente trasplantado, quizás porque siempre se ha considerado que el valor predictivo de la biopsia está subrogado a su capacidad para establecer el diagnóstico en cada caso<sup>4</sup>.

## VALOR PRONÓSTICO DE LA BIOPSIA DEL RIÑÓN DEL DONANTE

La biopsia pretrasplante del injerto se realiza con una doble intención:

- Analizar si está o no indicada la implantación del órgano, fundamentalmente en el caso de las muestras obtenidas a partir de injertos renales procedentes de donantes con criterios expandidos, donde la biopsia renal continúa siendo la herramienta de elección<sup>5</sup>.
- Utilizar las lesiones observadas en el preimplante como referencia para la interpretación de las biopsias que eventualmente puedan realizarse después del injerto, así como obtener datos morfológicos pareados de valor pronóstico para ensayos clínicos y de investigación (biopsias de protocolo)<sup>6</sup>.

**Correspondencia:** Raimundo García del Moral Garrido  
Unidad Provincial Intercentros de Anatomía Patológica de Granada,  
Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada.  
rgarcia@ugr.es

El creciente uso de órganos procedentes de donantes con criterios expandidos por presentar diversas comorbilidades que complican el proceso<sup>7-9</sup> se ha impuesto, porque es conocido que los pacientes trasplantados, sobre todo de más edad, tienen mayor supervivencia cuando se trasplantan con ECD que si permanecen en lista de espera<sup>10</sup>.

Recientemente se ha publicado un relevante documento de consenso entre diversos representantes de sociedades científicas españolas, que propone criterios basados en la evidencia para regular la aceptación o rechazo de riñones para trasplante procedentes de donantes con criterios expandidos<sup>11</sup>. Pese a esta loable iniciativa, en nuestro país hay algunas dificultades principales para que este tipo de acciones sean compartidas por todos los centros con actividad trasplantadora: *a)* la total transferencia de competencias en salud a las 17 comunidades autónomas existentes en España, que hace muy compleja la homogeneización de este tipo de propuestas, y *b)* no existe evidencia suficiente de que la biopsia pretrasplante, principal herramienta diagnóstica hasta ahora disponible para evaluar la utilidad del órgano, sea realmente imprescindible para seleccionar o descartar un riñón para su posible implante<sup>11</sup>, más aún desde que la introducción del índice KDPI (Kidney Donor Profile Index)<sup>12</sup> haya abierto nuevas expectativas de evaluación clínica en Estados Unidos, sobre todo en los casos con lesiones en el límite de viabilidad del órgano.

### Tipos de biopsia renal en el donante

En la bibliografía no hay acuerdo acerca del mejor procedimiento para obtener una muestra en el riñón del donante. Se han propuesto 2 métodos: punción con aguja gruesa (2 cilindros) o biopsia cortical en cuña, dominante en la mayoría de los centros por su menor tasa de complicaciones, aunque frente a ella se arguye que si la biopsia no es profunda, la tasa de glomérulos esclerosados es proporcionalmente mayor y la de arterias interlobulillares menor a la que se obtiene en los cilindros de punción, sobre todo en donantes hipertensos o de edad más avanzada<sup>13</sup>.

De igual modo, tampoco existe concordancia respecto al procesamiento del tejido renal previo a la observación por

el patólogo (inclusión rápida en parafina realizada en horno microondas, que requiere una notable dotación de personal extra de laboratorio para ser llevada a cabo), frente a secciones criostáticas congeladas, que alternativamente requieren patólogos con mayor grado de experiencia para la interpretación de las lesiones<sup>13</sup>. Es de notar que para ambas cuestiones no se obtienen niveles de evidencia superiores a C (series de casos o cohortes de baja calidad) a partir de la bibliografía<sup>11</sup>, de modo que tras casi 20 años de experiencia, en muchos grupos aún se discute si el análisis debe estar basado en secciones de tejido congelado o incluido en parafina mediante procedimiento rápido. Todo ello habla de la inconsistencia de los datos sobre los que se apoya la realización sistemática de la biopsia renal pretrasplante, aunque sea una práctica habitual en el ámbito clínico.

### Valor del índice KDPI como alternativa a la biopsia renal pretrasplante

El cálculo del índice KDPI, que está basado en el análisis de 14 factores clínicos dependientes del donante o del proceso de trasplante (edad, altura, peso y etnicidad del donante, creatinina sérica, historia de hipertensión o diabetes, causa de muerte por accidente cerebrovascular, número de incompatibilidades B y DR, tiempo de isquemia fría, trasplante doble o en bloque, infección por virus de hepatitis C y donación después de muerte cardíaca), se ha convertido en un complemento, o incluso una alternativa, a la biopsia del donante. En este sentido, el índice KDPI representa el riesgo relativo de fracaso del injerto de un donante particular, comparado con el de uno de bajo riesgo y de edad equivalente al percentil 50 de la población general donde se analiza el problema<sup>14</sup>. Precisamente empleando el sistema KDPI recientemente acaba de comunicarse un estudio retrospectivo que equipara los resultados KDPI a los que proporciona la aplicación de criterios morfológicos sobre la biopsia renal del donante<sup>15</sup>.

En este sentido, nuestro grupo también ha realizado una relevante aportación sobre la aplicación del índice KDPI (KDRI en la referencia citada) en la población de potenciales donantes de riñón<sup>16</sup>, donde se enfatiza que este

índice resulta muy útil para el propósito anteriormente expuesto, si bien el índice KDPI se diseñó para optimizar el proceso de donación y trasplante en función de datos del donante y del receptor y así calcular el riesgo relativo de fallo del injerto. De este modo, el área bajo la curva para nuestra cohorte de pacientes en muerte encefálica, raza no afroamericana y trasplante simple fue de 0,62<sup>16</sup>, con un poder de discriminación moderado capaz de ayudar a decidir sobre la implantación de un injerto en el límite de la viabilidad. No obstante, el índice KPDI no responde al interrogante fundamental, ¿en qué donante es necesario realizar una biopsia renal preimplante?

Si se considera que la edad es un factor determinante para la supervivencia a largo plazo del injerto procedente de donantes ECD y que más del 80% de los donantes españoles en el año 2013 tuvieron una edad superior a 45 años<sup>17</sup> (por lo que se podrían considerar como donantes ECD según los criterios UNOS<sup>18</sup>), la optimización de la supervivencia de los injertos renales ECD es prioridad absoluta en España, dado el continuo incremento de la edad media de los donantes.

En relación con la utilidad de la biopsia renal pretrasplante, su valoración ha permitido equiparar la supervivencia de injertos procedente de donantes con edades superiores e inferiores a 65 y 70 años<sup>19,20</sup>. En nuestro grupo, la selección mediante biopsia de injertos renales en un grupo de 120 donantes ECD frente a 320 donantes sin criterios expandidos no ha evidenciado diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariante entre los distintos rangos de edad de los donantes ECD<sup>16</sup>.

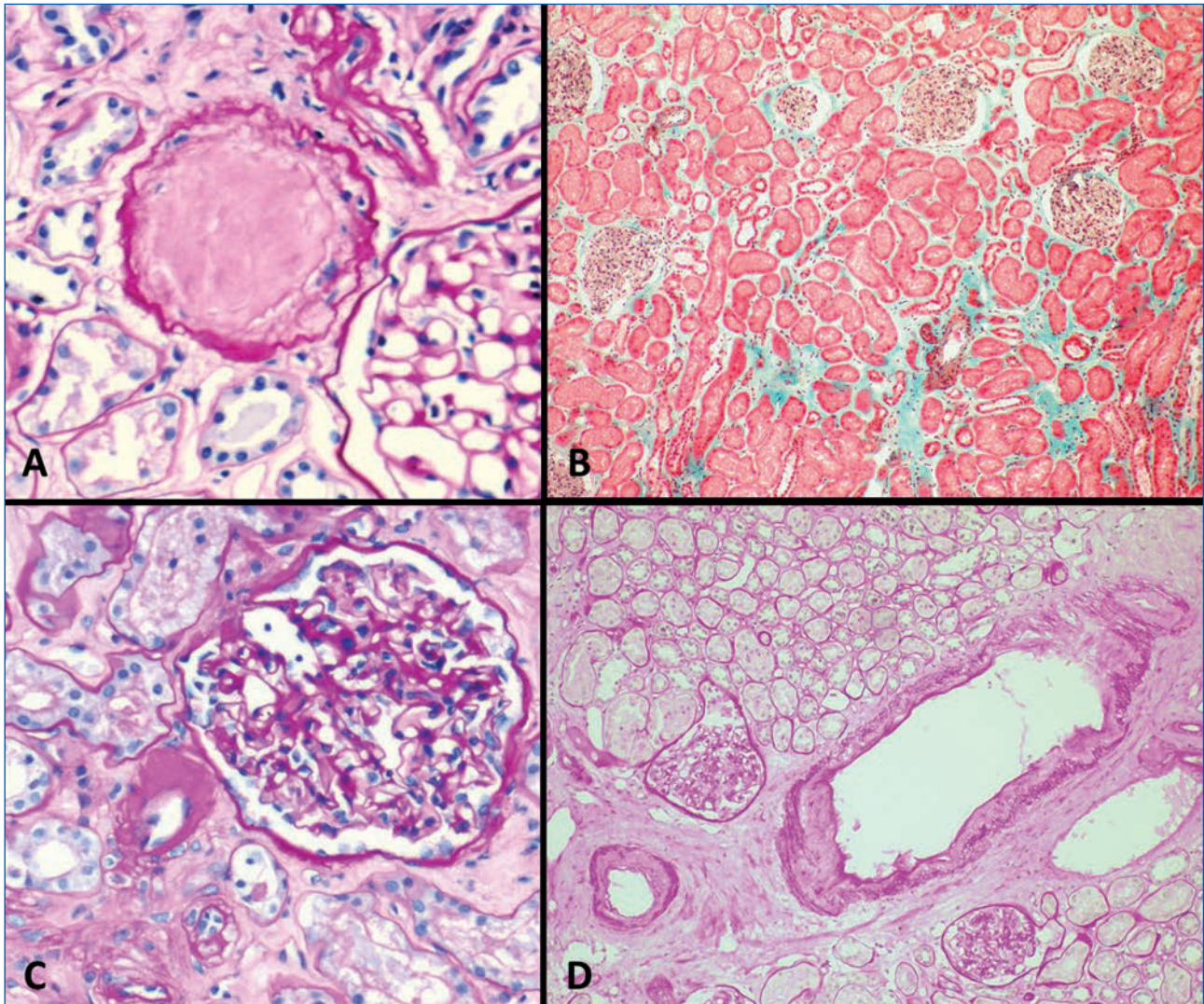
En función de los datos expuestos parece razonable que el término donante con criterios expandidos se sustituya progresivamente por la valoración individualizada de cada caso, tal y como ya se ha propuesto<sup>12,16,21</sup>, determinando qué criterio o criterios son los idóneos para desestimar, biopsiar o aceptar un injerto renal. Todo ello, sin obviar que la evaluación mediante biopsia continúa siendo el procedimiento de elección para la valoración de los donantes de edades extremas y con alta carga de factores de riesgo cardiovascular.

### Valor pronóstico de la lesiones identificadas en el riñón del donante

Aunque en las primeras publicaciones sobre la biopsia de donante las lesiones glomerulares fueron las que mejor se correlacionaron con la supervivencia del injerto<sup>22</sup>, en numerosos estudios ulteriores se ha establecido que las lesiones vasculares y tubulointersticiales crónicas también tienen un significado pronóstico importante y se deben evaluar sistemáticamente<sup>23</sup>. Por este motivo, para la valoración histológica de la biopsia preimplantacional del donante se han propuesto distintos métodos<sup>3,24-31</sup>, todos ellos basados en la evaluación de la glomeruloesclerosis, la esclerosis intersticial y la atrofia tubular, la arteriopatía hialina y la hiperplasia fibrointimal vascular (figura 1) aplicando criterios semicuantitativos similares a los utilizados en el sistema de Banff para valorar las lesiones de rechazo en las biopsias renales postrasplante.

Aunque en la bibliografía hay algunas series retrospectivas recientes en las que se ha logrado establecer el valor predictivo de las variables histológicas sobre la función renal del injerto en biopsias preimplantacionales de protocolo, incluidas en parafina<sup>32,33</sup> o sobre secciones congeladas preimplante<sup>34</sup>, que apoyan la idea de que los riñones de donantes con criterios expandidos proporcionan peor supervivencia que los normales, con independencia de otras variables clínicas del donante, es de notar el bajo nivel de evidencia (C) alcanzado por todos los sistemas de valoración publicados sobre la biopsia renal del donante<sup>11</sup>. Incluso el propio índice de consenso recientemente elaborado para España<sup>11</sup> resulta discutible en este sentido, puesto que sin mayor evidencia se propone unificar atrofia tubular y fibrosis intersticial bajo un parámetro común cuando en la bibliografía al menos existen 2 aportaciones diferentes de grupos españoles donde ambas lesiones han sido analizadas separadamente, con buenos resultados predictivos sobre la evolución del injerto<sup>35,36</sup>.

En este sentido, los resultados desde el año 1997 del grupo de trasplante de Granada sobre biopsias prospectivas realizadas para decidir el implante del órgano, no corroboran el valor predictivo de estas variables histológicas (datos no publicados), puesto que a partir de una serie de 320 biopsias corticales en cuña de riñones de donante a



**Figura 1.** Lesiones más comunes encontradas en la biopsia renal de donante. A) Esclerosis glomerular (PAS, 200×). B) Fibrosis intersticial (en verde) y atrofia tubular (tricrómico de Masson-Goldner, 40×), arteriopatía hialina (PAS, 200×) e hiperplasia miointimal fibrosa arterial (PAS, 40×).

corazón latiendo, con edad media de  $61,09 \pm 10,38$  años (un 72% de ellos fallecidos por accidente cerebrovascular agudo), evaluadas por patólogos expertos en nefropatología sobre secciones rápidas en parafina según el sistema de puntuación establecido en Andalucía<sup>2,3</sup>, no ha sido posible establecer diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes trasplantados con puntuación  $\leq 3$  sobre los que obtuvieron puntuación entre 4 y 7, ambas inclusive. No obstante, sí que los pacientes que recibieron riñones con puntuación  $< 3$  mantienen de forma significativa un mejor filtrado glomerular tras el primer año de seguimien-

to (aclaramiento de creatinina de  $59,07 \pm 18,99$  frente a  $51,78 \pm 18,56$  ml/min;  $p < 0,05$ ).

De igual manera, para cada una de las lesiones evaluada de forma independiente (glomeruloesclerosis, arteriopatía hialina, esclerosis intimal, fibrosis intersticial y atrofia tubular) tampoco se obtuvieron diferencias significativas (datos no publicados) cuando las variables se clasificaron como presente (en cualquier grado) o ausente. Tampoco el análisis de necrosis tubular aguda proporcionó significación alguna de supervivencia cuando estuvo presente (50 frente a 247 casos).

Estos datos propios contrastan fuertemente con los obtenidos sobre secciones congeladas por otro grupo español, que con un esquema de puntuación igual al nuestro encuentra mayor supervivencia del injerto en los pacientes con puntuaciones < 5 puntos que entre los situados entre 5-7<sup>35</sup>. La explicación más plausible es que la evaluación de la biopsia sobre secciones congeladas, de menor seguridad que en parafina, desliza como riñones trasplantables a algunos con lesiones que analizadas por el segundo método descartarían el órgano. Esta hipótesis encuentra apoyo en que entre los años 1997 y 2012 el porcentaje de riñones considerados no válidos para trasplante en Granada ha sido con diferencia el más alto de Andalucía.

La posibilidad de que el hecho descrito se deba a la inexperiencia de los especialistas de guardia que realizan la evaluación en Granada (de modo análogo a lo descrito por Azancot et al<sup>36</sup>) es improbable, puesto que los patólogos de Granada implicados en el análisis son todos ellos expertos en nefro y uropatología. En este sentido, Azancot et al enfatizan que uno de los principales problemas de la biopsia renal del donante es la baja reproducibilidad entre observadores<sup>36</sup>, puesto que no siempre es posible disponer de patólogos con suficiente experiencia en nefropatología, algo que sería muy deseable mejorar en los distintos centros mediante la formación previa de los patólogos especialistas implicados en el proceso<sup>37</sup>.

Sobre la base de la experiencia recogida en la bibliografía y la obtenida en Granada es posible concluir que:

- La biopsia preimplantacional del injerto aplicando cualquiera de los protocolos de evaluación existentes en la bibliografía es capaz de descartar la gran mayoría de los riñones inadecuados para trasplante.
  - No obstante es posible que la biopsia renal rechace un número indeterminado de riñones viables, sobre todo para receptores añosos.
  - Aunque hay estudios retrospectivos sobre biopsias de protocolo de que las lesiones glomerulares y vasculares presentes en el riñón de donante tienen influencia en el pronóstico del injerto renal, este hecho debe ser tomado con reservas cuando la biopsia del donante
- previamente se ha empleado para seleccionar la idoneidad del órgano.
- Mientras que no se realice un ensayo clínico del máximo nivel de evidencia que contraponga los criterios clínicos KDPI con los datos de la biopsia pretrasplante, realizada en parafina, que establezca de forma fidedigna el valor de estos, la biopsia preimplantacional en parafina continúa siendo el mejor estándar posible a la hora de definir la validez del órgano a trasplantar.

### BIOPSIA RENAL POR DISFUNCIÓN DEL INJERTO EN EL PACIENTE TRASPLANTADO

En la disfunción del injerto ya trasplantado, el tipo de patología va a variar dependiendo del tiempo transcurrido desde la implantación del órgano<sup>1</sup>. En cualquier caso, el diagnóstico anatomopatológico tradicional basado en la microscopia óptica, la inmunofluorescencia y la microscopia electrónica continúa siendo el estándar general<sup>38</sup>. Incluso recientemente, en la XII Conferencia de Banff celebrada en 2013 se ha reivindicado la utilidad de la microscopia electrónica (hasta ahora en fase regresiva dentro de este tipo de estudios morfológicos) para el diagnóstico precoz de la glomerulopatía del trasplante<sup>39</sup>. Igualmente, el diagnóstico molecular se ha convertido en una herramienta cada día más versátil, útil y potente<sup>40</sup>.

De forma complementaria a lo expuesto, las biopsias posttrasplante de protocolo han ido ganando relevancia, ya sea para monitorizar el estado del injerto en pacientes de alto riesgo, para investigar la existencia de lesiones subclínicas y su fisiopatología o para la integración del paciente en ensayos clínicos con nuevos fármacos<sup>41</sup>. De hecho, en algunos centros este tipo de muestras ya suponen un volumen importante entre las biopsias renales estudiadas.

Aunque el valor pronóstico de la biopsia renal postrasplante está, en gran parte, subrogado a su capacidad para establecer un diagnóstico preciso<sup>4</sup>, conforme se consensúan criterios diagnósticos cada vez en menos ocasiones, la biopsia postrasplante deriva en el diagnóstico de una entidad clinicopatológica concreta, sino que se sustituye por un diagnóstico descriptivo que incluye una larga lista

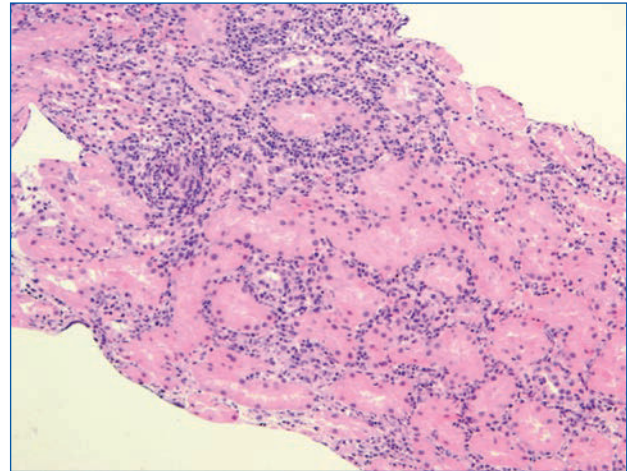
de las lesiones más relevantes (fibrosis intersticial y atrofia tubular [IF/TA], glomerulitis, vasculitis aislada, capilaritis, arteriopátia hialina, elastosis miointimal, etc.)<sup>42</sup>.

Además, el reconocimiento de rechazos humorales negativos para C4d, un marcador considerado hasta hace muy poco necesario para establecer el diagnóstico histológico de rechazo humoral, ha hecho que el establecimiento del pronóstico e incluso la elección de una terapia adecuada se base en la adecuada interpretación de lesiones elementales que puedan ser indicativas de esta situación (glomerulitis, capilaritis, lesión vascular). De igual modo, el reconocimiento del rechazo subclínico en biopsias de protocolo<sup>43</sup> ha sido esencial para establecer el valor pronóstico de la biopsia renal en el trasplante, el manejo más adecuado de la glomerulopatía del trasplante y el efecto de los distintos tratamientos inmunosupresores sobre las lesiones observadas. Adicionalmente, el estudio de biopsias de protocolo en un mismo paciente ha permitido describir la historia natural de las enfermedades que afectan al injerto renal<sup>44</sup> y su impacto en el pronóstico<sup>45</sup>. Asimismo, otros autores<sup>46</sup> igualmente identifican que las biopsias de protocolo en riñones con función estable, además de detectar rechazo agudo subclínico (cuyo tratamiento precoz mejora claramente la supervivencia del injerto) o daño crónico temprano con rápido deterioro de la función renal, en ensayos clínicos permiten asegurar la efectividad de los nuevos tratamientos inmunosupresores.

## VALOR PRONÓSTICO DE LAS LESIONES ELEMENTALES EN LA DISFUNCIÓN DEL INJERTO RENAL

### Infiltrado inflamatorio intersticial

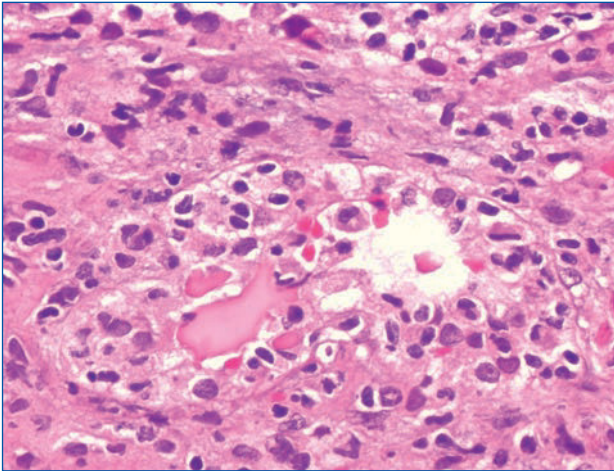
La infiltración inflamatoria intersticial, habitualmente acompañada de tubulitis de mayor o menor intensidad, es la lesión fundamental que se observa en el rechazo agudo o crónico mediado por células T<sup>47</sup> (figura 2) y junto a la isquemia mantenida es el principal desencadenante de la fibrosis intersticial y la atrofia tubular que, en mayor o menor grado, afectan a la gran mayoría de los injertos renales durante su evolución. De hecho, Nankivell et al<sup>48</sup> han constatado que la infiltración por células mononu-



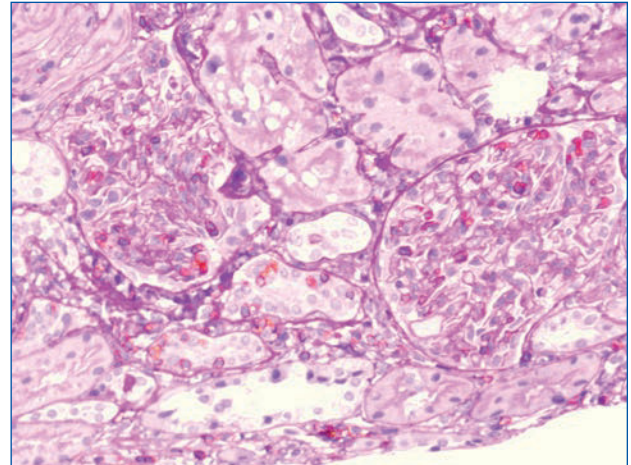
**Figura 2.** Rechazo agudo intersticial mediado por células T. Obsérvese el patente infiltrado intersticial de distribución predominantemente peritubular y perivascular (H-E, 40×).

cleadas dentro de las áreas con lesión tubulointerstitial se correlaciona con la fibrosis intersticial crónica, las puntuaciones de Banff y, de forma aún más importante, anuncia la progresión histológica de las lesiones. No obstante, recientemente no se ha conseguido encontrar relación estadística firme entre la intensidad del infiltrado inflamatorio intersticial y el pronóstico a largo plazo del injerto en la reacción de rechazo agudo con componente vascular<sup>49</sup>.

La caracterización de los infiltrados inflamatorios intersticiales y glomerulares es también importante, de manera que el predominio de granulocitos neutrófilos sobre las células mononucleadas dentro de un contexto clínico e inmunológico adecuado es muy sugerente de rechazo agudo humoral<sup>50</sup>, con las implicaciones pronósticas y terapéuticas que este diagnóstico conlleva. De igual modo, en biopsias de protocolo se ha demostrado que la presencia de rechazo subclínico, y más concretamente una alta proporción de células CD20 positivas, está asociada a mayor lesión histológica y a menor supervivencia global del injerto, sin bien no ha sido posible establecer si los infiltrados inflamatorios fueron causa o consecuencia de la lesión tubulointerstitial crónica<sup>51</sup>. Igualmente, la existencia de un número significativo de células plasmáticas CD138+ tiene un ominoso pronóstico para la supervivencia del injerto, tanto si ocurre en un rechazo agudo rico en estos elementos como en el



**Figura 3.** Rechazo agudo intersticial mediado por células T. Presencia de tubulitis grave con destrucción casi total de epitelio de revestimiento por linfocitos y presencia de restos de un cilindro hialino junto a hematias extravasados (H-E, 400×).



**Figura 4.** En las formas menos graves, la presencia de tubulitis y glomerulitis es mucho más patente mediante la técnica combinada de PAS-CD3 inmunoperoxidasa, donde los linfocitos T se tiñen de color pardo (PAS-IPX, 200×).

curso de las lesiones inflamatorias tubulointersticiales observadas en la evolución de los pacientes<sup>52,53</sup>.

Finalmente, los granulocitos eosinófilos, un componente no habitual en los infiltrados inflamatorios presentes en el injerto renal, se han asociado a una mayor incidencia de rechazo agudo vascular<sup>54</sup>, aunque en biopsias renales sospechosas de rechazo agudo se han considerado más en relación con una reacción a tratamiento antibiótico concomitante que con una situación de rechazo<sup>55</sup>.

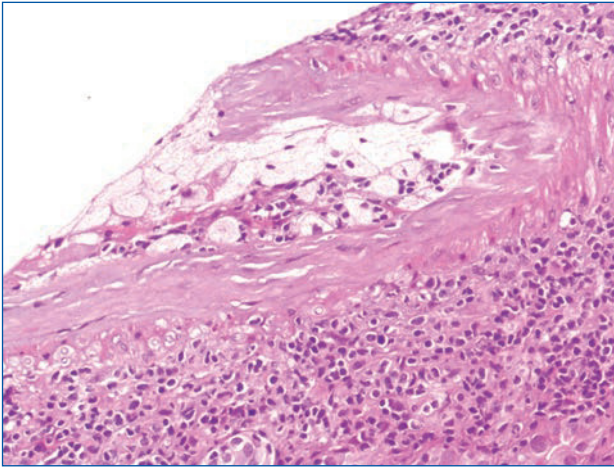
### Tubulitis

La tubulitis (figura 3) es una lesión casi siempre subordinada al diagnóstico de rechazo agudo o crónico y, por tanto, apenas hay estudios donde se haya evaluado de forma independiente en relación con el pronóstico a largo plazo del injerto. Sin embargo, sí está establecido que: *a*) la intensidad de la tubulitis en pacientes con rechazo agudo celular temprano está relacionada con la pérdida a largo plazo del injerto, si bien la lesión elemental determinante es la existencia de vasculitis y no la intensidad de las lesiones tubulointersticiales<sup>56</sup>; *b*) la presencia de rechazo agudo celular subclínico se re-

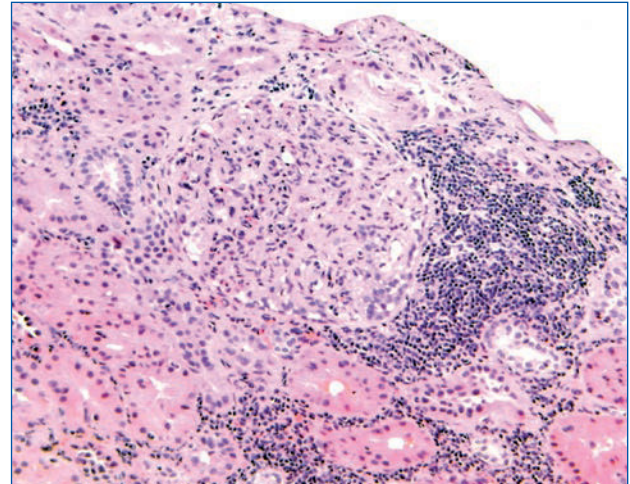
laciona con el desarrollo de rechazo humoral crónico tardío<sup>43</sup>, y *c*) en las reacciones de rechazo agudo tardío mediado por células T, la presencia de tubulitis influye muy notablemente en la supervivencia a largo plazo del injerto, ya que la intensidad de la inflamación es el más importante predictor de la progresión de la enfermedad<sup>4</sup>. Precisamente por esta razón, la presencia de tubulitis y/o glomerulitis de baja intensidad puede reconocerse mejor mediante la técnica combinada de PAS (ácido peryódico de Schiff)-CD3 inmunoperoxidasa, tal y como se muestra en la figura 4.

### Arteritis intimal

La gravedad de la endarteritis intimal en la gradación de Banff para el rechazo agudo mediado por células T es quizás el factor independiente de mayor riesgo para la supervivencia del injerto<sup>56</sup>. La presencia de endarteritis intimal (figura 5), incluso cuando está presente en grado menor (V1), en ausencia de infiltrados tubulointersticiales es muy sugerente de rechazo agudo<sup>57</sup>, como se ha demostrado en injertos renales pediátricos<sup>58</sup>. Además, su asociación muy frecuente con anticuerpos positivos frente al riñón del donante sugiere fuertemente que la endarteritis, sobre todo con predominio de macrófagos CD68+ en el infiltrado, es,



**Figura 5.** Intensa endarteritis en un caso de rechazo agudo vascular. Nótese la importante colonización subendotelial que prácticamente ocluye la luz vascular por linfocitos y macrófagos de amplio citoplasma espumoso claro.



**Figura 6.** Patente inflamación peri e intraglomerular en un rechazo agudo glomerulointersticial mediado por células T.

al menos en parte, un componente esencial de las formas humorales de rechazo agudo y crónico<sup>58,59</sup>.

### Lesión inflamatoria microcapilar (glomerulitis y/o capilaritis peritubular)

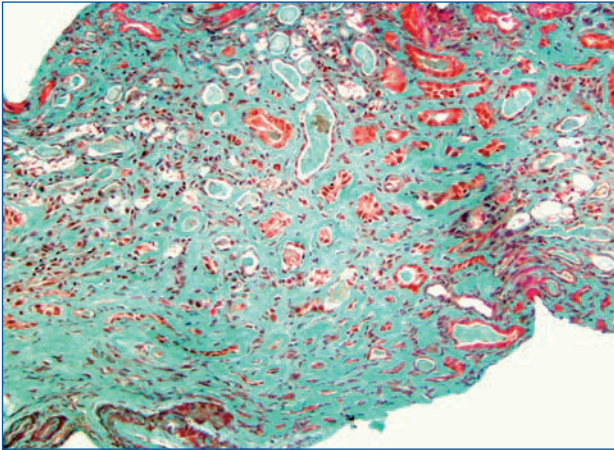
Clásicamente, el diagnóstico de rechazo agudo humoral ha requerido la existencia de lesión e inflamación microvascular glomerular y capilar (figura 6) por granulocitos neutrófilos y elementos mononucleados de la serie monocito/macrofágica (asociada o no a microtrombosis capilar y necrosis fibrinoide de la pared arterial). Este tipo de lesiones, que se ponen más claramente de manifiesto con la técnica combinada de PAS-CD3 peroxidasa (figura 4), es mucho más común en presencia de anticuerpos específicos frente al sistema HLA del donante, cuya existencia se relaciona con el acúmulo en las paredes capilares del catabolito C4d, lo que puede demostrarse por inmunofluorescencia indirecta o inmunohistoquímica<sup>47</sup>. No obstante, los infiltrados inflamatorios capilares y glomerulares no son completamente específicos de rechazo agudo humoral y pueden verse en otras causas de lesión endotelial del injerto renal<sup>60,61</sup> como rechazo agudo mediado por células T, recurrencia de glomerulonefritis y necrosis tubular aguda.

Asimismo, la nefrotoxicidad aguda por inhibidores de la calcineurina y la microangiopatía trombótica recurrente<sup>59</sup> también son subsidiarias de presentar lesiones inflamatorias capilares.

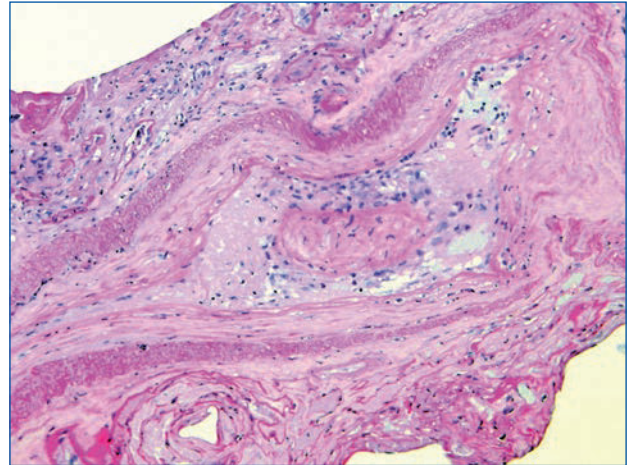
Pese a todo lo expuesto, los infiltrados inflamatorios microvasculares históricamente han estado vinculados a una mala evolución del injerto y al desarrollo de rechazo agudo humoral y glomerulopatía del trasplante<sup>62</sup>, más aún cuando en la conferencia de Banff celebrada en 2013 se ha aceptado la existencia de rechazo humoral mediado por anticuerpos negativo para depósitos de C4d<sup>39</sup>, y diversos estudios han demostrado que las lesiones microcapilares con glomerulitis y tubulitis tienen valor pronóstico superior al depósito de C4d a la hora de evaluar la rápida evolución del injerto hacia la insuficiencia renal crónica<sup>59</sup>.

Concretamente, la presencia de glomerulitis, sobre todo por células del sistema monocítico-macrofágico, ha sido un factor condicionante de primer orden para establecer el diagnóstico y pronóstico de la reacción de rechazo agudo del órgano trasplantado<sup>63</sup>. Este hecho ya fue propuesto por nuestro grupo en el año 1998<sup>64</sup> utilizando la inmunohistoquímica para cuantificar y clasificar las diferentes subpoblaciones linfocitarias infiltrantes en el injerto.





**Figura 7.** Muy patente esclerosis conjuntiva intersticial (en verde) con atrofia relevante del epitelio tubular (en rojo) en un caso de rechazo crónico humoral en fase avanzada (tricómico de Masson-Goldner, 40x).



**Figura 8.** Intensa esclerosis de la íntima arterial con prácticamente oclusión de la luz del vaso en un paciente con rechazo crónico humoral. Por este motivo, aún se observan algunos linfocitos colonizando el tejido conjuntivo intimal neoformado (PAS, 200x).

Finalmente, hoy se conoce que la inflamación microvascular capilar o glomerular es el principal factor lesivo perceptible a nivel renal por el patólogo (incluso superior al depósito de C4d), de manera que se ha propuesto un interesante algoritmo diagnóstico<sup>60</sup> predictivo de la reacción de rechazo humoral basado en la presencia de glomerulitis y/o capilaritis peritubular en estos pacientes.

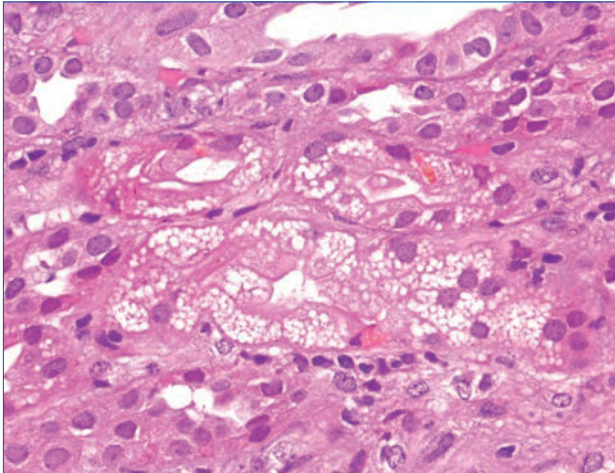
### Fibrosis intersticial/atrofia tubular

La asociación IF/TA es la lesión más común en el trasplante renal e histológicamente muestra una apariencia característica (figura 7). Hasta el año 2011 parecía demostrado que: *a*) en biopsias renales postrasplante de protocolo al primer año, la prevalencia de la IF/TA era alta y en gran medida predecía el fracaso funcional del injerto<sup>65</sup>; *b*) la introducción de variables objetivamente cuantificables como atrofia tubular y fibrosis intersticial era muy buen indicador de la futura supervivencia del injerto<sup>66</sup>, y *c*) a las lesiones tubulointersticiales precoces por isquemia y episodios de rechazo agudo subclínico progresivamente se sumarían lesiones de citotoxicidad por anticalcineurínicos, para condicionar las típicas lesiones tubulointersticiales tardías descritas en el injerto renal<sup>44</sup>.

No obstante, este clásico concepto sobre la IF/TA que progresivamente se instaura en el injerto renal ha sido sometido a profunda revisión en el año 2011 tras la publicación de 2 series importantes de pacientes con biopsias de protocolo a las 6 semanas<sup>67</sup> y 1 y 5 años postrasplante<sup>68</sup>, donde el supuesto valor de la IF/TA como factor primario predictivo del futuro del injerto ha sido sustituido por la idea de que las lesiones tardías observadas en él están principalmente mediadas por la reacción de rechazo crónico inducida por anticuerpos<sup>42</sup>, aunque en muchos casos su existencia no pueda ser establecida serológicamente.

### Fibrosis miointimal

Clásicamente, la necrosis transmural vascular se ha vinculado al rechazo humoral agudo<sup>69</sup> y la endarteritis intimal con fibrosis acompañante al rechazo humoral crónico<sup>70</sup>, con el deletéreo significado pronóstico que ambos hechos tienen. Sin embargo, la fibrosis miointimal pura (figura 8) siempre se ha vinculado a la hipertensión arterial que frecuentemente presentan estos pacientes, pese a que su incidencia era mucho más alta en los que muestran anticuerpos específicos frente al donante<sup>70</sup>. Sin embargo, hoy día la fibrosis miointimal se pone más en relación con



**Figura 9.** Típica degeneración vacuolar isométrica del citoplasma de las células tubulares proximales en un caso de intoxicación aguda por anticalcineurínicos (H-E, 400×).

el rechazo humoral crónico<sup>59</sup>, sobre todo considerando que en trasplante cardíaco es bien conocido el papel que juegan los anticuerpos específicos frente al donante en la génesis de la vasculopatía crónica acelerada que ocurre en este<sup>71</sup>.

### Nefrotoxicidad por anticalcineurínicos

Tradicionalmente, la nefrotoxicidad crónica por los inhibidores de la calcineurina (figura 9) se ha considerado como uno de los principales mecanismos no inmunitarios causantes de disfunción crónica del injerto renal. Conforme se ha conocido el creciente papel que en la pérdida del injerto juega el rechazo subclínico principalmente humoral<sup>43,72</sup>, esta afirmación ha ido perdiendo progresivamente crédito hasta el punto de que, hoy día, la nefrotoxicidad farmacológica juega un mínimo papel frente a la disfunción inmune en el fracaso tardío del injerto renal<sup>73</sup>. Además, en un estudio reciente no ha sido posible demostrar que la sustitución de tacrolimus por sirolimus en pacientes libres de tratamiento esteroideo suponga una tasa mayor de rechazo agudo o de disfunción crónica del injerto que en los pacientes que continúan con tacrolimus<sup>74</sup>.

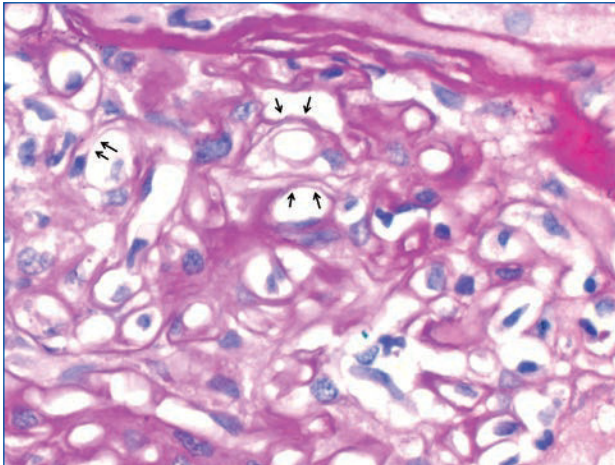
### Necrosis tubular aguda

Recientemente se ha publicado un interesante estudio multicéntrico demostrativo de que la necrosis tubular aguda presente en la biopsia preimplantación del riñón del donante no tiene ninguna influencia sobre su supervivencia a largo plazo<sup>75</sup>. Asimismo se ha comunicado que la función renal y la supervivencia del injerto después de 3 meses de realizado el injerto en receptores de riñones de donantes en parada cardíaca no son significativamente diferentes en los primeros 10 años a las de los donantes habituales, pese a la alta tasa de necrosis tubular aguda que aquellos muestran<sup>76,77</sup>. No obstante, en el caso de los signos de necrosis tubular que aparecen tardíamente en el injerto, la interpretación es bien distinta, puesto que estas lesiones frecuentemente se asocian a rechazo agudo humoral<sup>50</sup> o infección crónica por virus del polioma. En estos casos debe investigarse con minuciosidad la presencia concomitante de lesiones microvasculares (capilaritis peritubular y/o glomerulitis) o de cuerpos de inclusión nucleares sugerentes de infección por virus BK<sup>78</sup>.

No obstante lo dicho, hay series (no bien controladas) de pacientes donde la necrosis tubular aguda tiene cierto valor predictivo a la hora de valorar el pronóstico del injerto, sobre todo en pacientes pediátricos<sup>79</sup>.

### Glomerulopatía del trasplante

Es bien conocido que la presencia de glomerulitis se relaciona con el desarrollo de glomerulopatía del trasplante<sup>60,62,80</sup>, por lo que parece establecido que el desdoblamiento progresivo de membranas basales que identifica a esta última lesión (figura 10) es la consecuencia tardía de la primera. No obstante, Sis et al<sup>60</sup> destacan que tanto la glomerulitis como la capilaritis pueden verse ocasionalmente en rechazos mediados por células T o glomerulonefritis la primera y en rechazos mediados por células T o necrosis tubular aguda la segunda. En cualquier caso, la presencia de glomerulopatía del trasplante es un signo ominoso para el pronóstico a corto/medio plazo del injerto<sup>81</sup>. Tanto es así, que en la conferencia de Banff 2013 se ha analizado en detalle el diagnóstico ultraestructural de la glomerulopatía del trasplante enfatizando que el estudio



**Figura 10.** Glomerulopatía del trasplante en fase inicial. Obsérvense las imágenes de desdoblamiento de las membranas basales (flechas) mediante la técnica del PAS (PAS, 600x).

mediante microscopía electrónica de este tipo de biopsias renales se debe recomendar para su uso rutinario cuando sea posible<sup>39</sup>.

### Otras lesiones histológicas con valor pronóstico en la biopsia renal postrasplante

Este es el caso de las nefropatías asociadas a infección por virus BK del poliovirus o el citomegalovirus, en la que el descenso de la inmunosupresión es un factor de primer orden para mejorar la supervivencia del injerto a medio plazo, aunque la pérdida del injerto es muy elevada pese a las medidas terapéuticas adoptadas<sup>82</sup>. De igual modo, la determinación en la biopsia renal de marcadores moleculares de lesión con posibles implicaciones diagnósticas<sup>83</sup> y terapéuticas, como se ha demostrado para la IL-10<sup>84</sup>, aparece ya en el horizonte de la práctica clínica ordinaria. Finalmente, el futuro de la biopsia renal postrasplante puede encontrarse en el empleo de los niveles de micro-ARN para establecer el diagnóstico de la muestra y actuar como potenciales marcadores pronósticos y/o dianas terapéuticas en diversos procesos de curso clínico indolente en el trasplante renal, como las lesiones de isquemia-reperfusión, el rechazo humoral crónico y las infecciones virales<sup>85</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williams WW, Taheri D, Tolkoff-Rubin N, Colvin RB. Clinical role of the renal transplant biopsy. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:110-21.
2. García del Moral R. Procesamiento histológico, interpretación e informe de la biopsia renal. En: Arias M, editor. *Hernando. Nefrología Clínica.* 4.ª ed. Panamericana; 2013. p. 231-42.
3. Serón D, Anaya F, Marcén R, Del Moral RG, Martul EV, Alarcón A, et al. recomendaciones para la indicación, obtención, procesamiento y evaluación de biopsias en el trasplante renal. *Nefrología.* 2008;28:385-96.
4. Sellarés J, De Freitas DG, Mengel M, Sis B, Hidalgo LG, Matas AJ, et al. Inflammation lesions in kidney transplant biopsies: association with survival is due to the underlying diseases. *Am J Transplant.* 2011;11:489-99.
5. Maggiore U, Cravedi P. The marginal kidney donor. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014;19:372-80.
6. Zadrazil J, Krejčí K, Bachleda P, Al-Jabry S. Protocol biopsy of donor kidney in renal transplantation. *Ann Transplant.* 2004; 9:8-11.
7. Cohen B, Smits JM, Haase B, Persijn G, Vanrenterghem Y, Frei U. Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:34-41.
8. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation.* 2002;74:1281-6.
9. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, et al. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3 Suppl 4:114-25.
10. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725-30.
11. Lledó-García E, Riera L, Passas J, Paredes D, Morales J, Sánchez-Escuredo A, et al. Spanish consensus document for acceptance and rejection of kidneys from expanded criteria donors. *Clin Transplant.* 2014;28:1155-66.
12. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for

- deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation*. 2009;88:231-6.
13. Haas, Muruve NA, Steinbecker KM, Luger AM. Are wedge biopsies of cadaveric kidneys obtained at procurement reliable? *Transplantation*. 2000;69:2384-8.
  14. OPTN. A Guide to Calculating and Interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI) [consultado 7-12-2014]. Disponible en: [http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/Guide\\_to\\_Calculating\\_Interpreting\\_KDPI.pdf](http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/Guide_to_Calculating_Interpreting_KDPI.pdf)
  15. Gandolfini I, Buzio C, Zanelli P, Palmisano A, Cremaschi E, Vaglio A, et al. The Kidney Donor Profile Index (KDPI) of marginal donors allocated by standardized pretransplant donor biopsy assessment: distribution and association with graft outcomes. *Am J Transplant*. 2014;14:2515-25.
  16. García del Moral Martín R. Análisis clínico y anatomopatológico de las variables que condicionan la supervivencia del riñón del donante en el trasplante renal: papel de la poli [ADP-ribosa] polimerasa 1. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Granada; 2013 [consultado 7-12-2014]. Disponible en: <http://0-hera.ugr.es.adrastea.ugr.es/tesisugr/23574094.pdf>
  17. Organización Nacional de Trasplante (2013). Memoria ONT 2013. Madrid [consultado 7-12-2014]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20donacion%202013.pdf>
  18. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant*. 2002;2:701-11.
  19. Olaverri JG, Mora Christian J, Elorrieta P, Esnaola K, Rodríguez P, Marrón I, et al. Utilization of advanced-age donors in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43:3340-3.
  20. Machado S, Figueiredo N, Neves M, Macário F, Alves R, Mota A, et al. Kidney transplantation using donors over 70 years old: are the criteria for organ allocation too expanded? *Transplant Proc*. 2012;44:2289-92.
  21. Gallinat A, Feldkamp T, Schaffer R, Radünz S, Treckmann JW, Minor T, et al. Single-center experience with kidney transplantation using deceased donors older than 75 years. *Transplantation*. 2011;92:76-81.
  22. Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, Amiri MH, Vera SR, Gaber AO. Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation*. 1995;60:334-9.
  23. Pokorná E, Vítko S, Chadimová M, Schück O, Ekberg H. Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. *Transplantation*. 2000;69:36-43.
  24. Randhawa PS, Minervini MI, Lombardero M, Duquesnoy R, Fung J, Shapiro R, et al. Biopsy of marginal donor kidneys: Correlation of histologic findings with graft dysfunction. *Transplantation*. 2000;69:1352-7.
  25. Escofet X, Osman H, Griffiths DFR, Woydag S, Adam Jurewicz W. The presence of glomerulosclerosis at time zero has a significant impact on function after cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 2003;75:344-6.
  26. Remuzzi G, Grinyo J, Ruggenti P, Beatini M, Cole EH, Milford EL, et al. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:2591-8.
  27. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, et al. Dual Kidney Transplant Group. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med*. 2006;354:343-52.
  28. Anglicheau D, Loupy A, Lefaucheur C, Pessione F, Létourneau I, Côté I, et al. A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. *Am J Transplant*. 2008;8:2325-34.
  29. Lopes JA, Moreso F, Riera L, Carrera M, Ibernón M, Fulladosa X, et al. Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: comparison of Banff criteria to a morphometric approach. *Kidney Int*. 2005;67:1595-600.
  30. Kayler LK, Mohanka R, Basu A, Shapiro R, Randhawa PS. Correlation of histologic findings on preimplant biopsy with kidney graft survival. *Transpl Int*. 2008;21:892-8.
  31. Munivenkatappa RB, Schweitzer EJ, Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Thom KA, Perencevich EN, et al. The Maryland aggregate pathology index: a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. *Am J Transplant*. 2008;8:2316-24.
  32. De Vusser K, Lerut E, Kuypers D, Vanrenterghem Y, Jochmans I, Monbaliu D, et al. The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1913-23.
  33. Hofer J, Regele H, Böhmig GA, Gutjahr G, Kikić Z, Mühlbacher F, et al. Pre-implant biopsy predicts outcome of single-kidney transplantation independent of clinical donor variables. *Transplantation*. 2014;97:426-32.
  34. Philosophe B, Malat GE, Soundararajan S, Barth RN, Manitpisikul W, Wilson NS, et al. Validation of the Maryland Aggregate Pathology Index (MAPI), a pre-implantation scoring system that predicts graft outcome. *Clin Transplant*. 2014;28:897-905.
  35. Navarro MD, López-Andréu M, Rodríguez-Benot A, Ortega-Salas R, Morales ML, López-Rubio F, et al. Significance of preimplanta-

- tion analysis of kidney biopsies from expanded criteria donors in long-term outcome. *Transplantation*. 2011;91:432-9.
36. Azancot MA, Moreso F, Salcedo M, Cantarell C, Perello M, Torres IB, et al. The reproducibility and predictive value on outcome of renal biopsies from expanded criteria donors. *Kidney Int*. 2014;85:1161-8.
  37. Haas M. Donor kidney biopsies: pathology matters, and so does the pathologist. *Kidney Int*. 2014;85:1016-9.
  38. Walker PD, Cavallo T, Bonsib SM; Ad Hoc Committee on Renal Biopsy Guidelines of the Renal Pathology Society. Practice guidelines for the renal biopsy. *Mod Pathol*. 2004;17:1555-63.
  39. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of C4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant*. 2014;14:272-83.
  40. Haas M. Molecular diagnostics in renal allograft biopsy interpretation: potential and pitfalls. *Kidney Int*. 2014;86:461-4.
  41. Tanabe T. The value of long-term protocol biopsies after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19 Suppl 3:2-5.
  42. Brouard S, Renaudin K, Soullillou JP. Revisiting the natural history of IF/TA in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11:647-9.
  43. Moreso F, Carrera M, Goma M, Hueso M, Sellares J, Martorell J, et al. Early subclinical rejection as a risk factor for late chronic humoral rejection. *Transplantation*. 2012;93:41-6.
  44. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*. 2003;349:2326-33.
  45. Toki K, Takahara S, Moriyama T, Kyo M, Morozumi K, Yazawa K, et al. Analysis of allograft biopsy specimens from long-term surviving patients with stable renal function: predictive value of long-term graft prognosis. *Clin Transplant*. 2002;16 Suppl 8:24-30.
  46. Böhmig GA, Regele H, Hörl WH. Protocol biopsies after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2005;18:131-9.
  47. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*. 2008;8:753-60.
  48. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Delta analysis of posttransplantation tubulointerstitial damage. *Transplantation*. 2004 15;78:434-41.
  49. Wu KY, Budde K, Schmidt D, Neumayer HH, Rudolph B. Acute cellular rejection with isolated v-lesions is not associated with more favorable outcomes than vascular rejection with more tubulointerstitial inflammations. *Clin Transplant*. 2014;28:410-8.
  50. Mauyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:779-87.
  51. Moreso F, Seron D, O'Valle F, Ibernón M, Gomà M, Hueso M, et al. Immunophenotype of glomerular and interstitial infiltrating cells in protocol renal allograft biopsies and histological diagnosis. *Am J Transplant*. 2007;7:2739-47.
  52. Meehan SM, Domer P, Josephson M, Donoghue M, Sadhu A, Ho LT, et al. The clinical and pathologic implications of plasmacytic infiltrates in percutaneous renal allograft biopsies. *Hum Pathol*. 2001;32:205-15.
  53. Rogers NM, Lawton PD, Jose MD. Plasma cell infiltrates and renal allograft outcomes in indigenous and non-indigenous people of the Northern Territory of Australia. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16:777-83.
  54. Meleg-Smith S, Gauthier PM. Abundance of interstitial eosinophils in renal allografts is associated with vascular rejection. *Transplantation*. 2005;79:444-50.
  55. Emovon OE, King JA, Smith SR, Op't Holt C, McDonald F, Howell DN, et al. Clinical significance of eosinophils in suspicious or borderline renal allograft biopsies. *Clin Nephrol*. 2003;59:367-72.
  56. Wu K, Budde K, Schmidt D, Neumayer HH, Rudolph B. Pathologic characteristics of early or late acute cellular rejection and outcome after kidney transplant. *Exp Clin Transplant*. 2014;12: 314-22.
  57. Bröcker V, Hirzallah M, Gwinner W, Bockmeyer CL, Wittig J, Zell S, et al. Histopathological and clinical findings in renal transplants with Banff type II and III acute cellular rejection without tubulointerstitial infiltrates. *Virchows Arch*. 2014;464:203-11.
  58. Brown CC, Sebire NJ, Wittenhagen P, Shaw O, Marks SD. Clinical significance of isolated v lesions in paediatric renal transplant biopsies: muscular arteries required to refute the diagnosis of acute rejection. *Transpl Int*. 2014;27:170-5.
  59. Haas M. Pathologic features of antibody-mediated rejection in renal allografts: an expanding spectrum. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21:264-71.
  60. Sis B, Jhangri GS, Riopel J, Chang J, De Freitas DG, Hidalgo L, et al. A new diagnostic algorithm for antibody-mediated microcirculation inflammation in kidney transplants. *Am J Transplant*. 2012;12:1168-79.
  61. Filippone EJ, Farber JL. The specificity of acute and chronic microvascular alterations in renal allografts. *Clin Transplant*. 2013;27:790-8.
  62. Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Munivenkatappa R, Ramos E, Nogueira J, Sailey C, et al. Glomerular inflammation in renal allografts biopsies after the first year: cell types and relationship

- with antibody-mediated rejection and graft outcome. *Transplantation*. 2010;90:1478-85.
63. 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;36:708-14.
64. Vergara E, Gómez-Morales M, Osuna A, O'Valle F, Aguilar D, Masseroli M, et al. Immunohistochemical quantification of leukocyte subsets in the long-term prognosis of kidney transplants. *Transplant Proc*. 1998;30:2380-3.
65. Park WD, Griffin MD, Cornell LD, Cosio FG, Stegall MD. Fibrosis with inflammation at one year predicts transplant functional decline. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1987-97.
66. Serón D. Interstitial fibrosis and tubular atrophy in renal allograft protocol biopsies as a surrogate of graft survival. *Transplant Proc*. 2009;41:769-70.
67. Mengel M, Chang J, Kayser D, Gwinner W, Schwarz A, Einecke G, et al. The molecular phenotype of 6-week protocol biopsies from human renal allografts: reflections of prior injury but not future course. *Am J Transplant*. 2011;11:708-18.
68. 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*. 2011;11:698-707.
69. Regele H, Böhmig GA, Habicht A, Gollwitzer D, Schillinger M, Rockenschaub S, et al. Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2371-80.
70. Hill GS, Nochy D, Bruneval P, Duong van Huyen JP, Glotz D, Suberbielle C, et al. Donor-specific antibodies accelerate arteriosclerosis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:975-83.
71. Topilsky Y, Gandhi MJ, Hasin T, Voit LL, Raichlin E, Boilson BA, et al. Donor-specific antibodies to class II antigens are associated with accelerated cardiac allograft vasculopathy: a three-dimensional volumetric intravascular ultrasound study. *Transplantation*. 2013;95:389-96.
72. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Lefaucheur C, Anglicheau D, Zuber J, et al. Outcome of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant*. 2009;9:2561-70.
73. Gaston RS. Our evolving understanding of late kidney allograft failure. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16:594-9.
74. Chhabra D, Alvarado A, Dalal P, Leventhal J, Wang C, Sustento-Reodica N, et al. Impact of calcineurin-inhibitor conversion to mTOR inhibitor on renal allograft function in a prednisone-free regimen. *Am J Transplant*. 2013;13:2902-11.
75. Hall IE, Reese PP, Weng FL, Schröppel B, Doshi MD, Hasz RD, et al. Preimplant histologic acute tubular necrosis and allograft outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:573-82.
76. Gok MA, Buckley PE, Shenton BK, Balupuri S, El-Sheikh MA, Robertson H, et al. Long-term renal function in kidneys from non-heart-beating donors: A single-center experience. *Transplantation*. 2002;74:664-9.
77. Barlow AD, Metcalfe MS, Johari Y, Elwell R, Veitch PS, Nicholson ML. Case-matched comparison of long-term results of non-heart beating and heart-beating donor renal transplants. *Br J Surg*. 2009;96:685-91.
78. Liptak P, Kemeny E, Ivanyi B. Primer: histopathology of polyomavirus-associated nephropathy in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2:631-6.
79. Rocha A, Rocha L, Malheiro J, Azevedo P, Tavares T, Faria MS, et al. Predictive factors of graft-censored failure in pediatric kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46:1723-6.
80. Shimizu T, Ishida H, Toki D, Nozaki T, Omoto K, Tanabe K, et al. Clinical and pathological analyses of transplant glomerulopathy cases. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19 Suppl 3:21-6.
81. Schinstock CA, Stegall M, Cosio F. New insights regarding chronic antibody-mediated rejection and its progression to transplant glomerulopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:611-8.
82. Buehrig CK, Lager DJ, Stegall MD, Kreps MA, Kremers WK, Gloor JM, et al. Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirus-associated nephropathy. *Kidney Int*. 2003;64:665-73.
83. Reeve J, Sellarés J, Mengel M, Sis B, Skene A, Hidalgo L, et al. Molecular diagnosis of T cell-mediated rejection in human kidney transplant biopsies. *Am J Transplant*. 2013;13:645-55.
84. Hueso M, Navarro E, Moreso F, O'Valle F, Pérez-Riba M, Del Moral RG, et al. Intra-graft expression of the IL-10 gene is up-regulated in renal protocol biopsies with early interstitial fibrosis, tubular atrophy, and subclinical rejection. *Am J Pathol*. 2010;176:1696-704.
85. Wilflingseder J, Reindl-Schwaighofer R, Sunzenauer J, Kainz A, Heinzel A, Mayer B, et al. MicroRNAs in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:910-7.