Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

TRASPLANTE RENAL · COMPLICACIONES POST TRASPLANTE

ID TR-016

Complicaciones Médicas Precoces del Trasplante Renal

Concepción Rodríguez Adanero[1], **Domingo Marrero Miranda**[1], **Lourdes Pérez Tamajón**[1]

[1] Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife

Actualizado el **11 de septiembre de 2025**

Palabras clave: NTA, Obstrucción, Rechazo

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Concepción Rodríguez Adanero, Domingo Marrero Miranda, Lourdes Pérez Tamajón. Complicaciones Médicas Precoces del Trasplante Renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2025 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/complicaciones-medicas-precoces-del-trasplante-renal/

CONTENIDO

Introducción 2
Manejo postoperatorio (primer día del trasplante-postrasplante inmediato) 3
Disfunción precoz del injerto 4
Postrasplante inmediato (0-7 días) 5
Postrasplante temprano (1-12 semanas) 6
Etiología de la Disfunción Precoz del Injerto 6
Necrosis tubular aguda (NTA) 6
Rechazo hiperagudo 7
Rechazo agudo mediado por células T (RAMCT) 7
Rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMAc) 8
Obstrucción del tracto urinario y de fuga urinaria 10
Oclusiones vasculares 10
Hipovolemia 10
Toxicidad por anticalcineurínicos 10
Toxicidad por otras drogas 11
Riñón no viable 12
Infecciones 12
Diagnóstico diferencial de la disfunción aguda precoz 12
Aspectos clínicos 12
Pruebas complementarias 13
Ecografía con doppler 13
Estudios isotópicos 14
Pielografía anterógrada 14
Arteriografía o flebografía del injerto 14
AngioTC 14
Angiorresonancia Magnética Nuclear sin gadolinio 14
Biopsia renal percutánea 14
Biopsia en el Rechazo agudo mediado por células T 16

Biopsia en el Rechazo agudo mediado por anticuerpos 17
Biopsia en la toxicidad por CsA/Tac 17
Biopsias de protocolo y rechazo subclínico 17
Tratamiento de la disfunción aguda precoz 18
Necrosis tubular aguda (NTA) 18
Rechazo hiperagudo 19
Rechazo agudo mediado por células T (RAMCT) 19
Pulsos de esteroides 19
Anticuerpos policlonales anti-células T (ATG) 19
Anticuerpos monoclonales antiCD3 (OKT3) 20
Otras terapias 20
Rechazo activo mediado por anticuerpos 20
Inmunoglobulinas endovenosas 20
Rituximab 21
Bortezomib 21
Eculizumab 21
Nefrotoxicidad por ciclosporina/Tacrolimus 22
Otras complicaciones médicas en el periodo 22
Mortalidad en este periodo 23
Mortalidad postoperatoria 23
Mortalidad tras el alta y 3 meses 23
Referencias bibliográficas 24

Introducción

El trasplante renal es el tratamiento de elección de la enfermedad renal crónica avanzada **[1] [2].** Los receptores de un trasplante renal mejoran su calidad de vida y se reduce su mortalidad en comparación a continuar en diálisis **[3][4].** La supervivencia del injerto a corto y medio plazo del trasplante renal ha mejorado notablemente en la última década a pesar del aumento en el porcentaje de donantes con criterios expandidos y de receptores de mayor edad y comorbilidad **[4].** Así mismo se observa un aumento en la supervivencia del injerto a largo plazo en el trasplante de donante fallecido aunque sigue siendo superior en el trasplante de donante vivo **[5]**, confirmando datos previos **[6].**

Los nuevos fármacos inmunosupresores han disminuido la incidencia de rechazo agudo mejorando la función del injerto al alta y a los 6 meses del trasplantey permitiendo unos resultados excelentes a corto plazo**[7][8][9]**.

A largo plazo, el pronóstico del injerto dependerá de diagnosticar y tratar precozmente las complicaciones inmunológicas o de otro tipo, que tendrán lugar incluso antes del acto quirúrgico durante el mantenimiento de donante y la preservación del órgano **[10][11] [12].**

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

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

Manejo postoperatorio (primer día del trasplante-postrasplante inmediato)

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

El primer día del posoperatorio debe vigilarse: estado hemodinámico y respiratorio con monitorización continua del receptor, diuresis (considerando la diuresis residual del receptor), inmunosupresión (IS) administrada, ya iniciada antes y durante la cirugía, así como iniciar profilaxis antibiótica de herida quirúrgica, detectar problemas quirúrgicos y valorar necesidad de hemodiálisis (HD). Se han de mantener unas cifras de tensión arterial (TA) y presión venosa central adecuadas para una buena perfusión del injerto, controlando la saturación de oxígeno que puede alertarnos sobre trastornos cardiopulmonares. La hipertensión arterial (HTA) severa debe ser tratada para evitar sangrados quirúrgicos, edema de pulmón o eventos cerebrovasculares. La hipervolemia excesiva debe evitarse especialmente en pacientes longevos (>60 años), o con disfunción diastólica o coronariopatía.

La oligoanuria o anuria, especialmente en pacientes en los que se espera una diuresis inmediata (donante vivo, receptor y donante joven con isquemia fría corta, etc.), es una urgencia diagnóstica. Si a pesar de comprobar adecuado estado de volemia del receptor y descartar problemas de sondaje vesical, y ante no respuesta a expansión de volumen y furosemida u optimización hemodinámica de receptor, estaremos en la obligación de realizar pruebas de imagen (eco Doppler más accesible, rápida con posibilidad de realizarla a pie de cama del paciente tanto por nefrólogos, en los centros entrenados, como por radiólogos, o isótopos) para comprobar la vascularización del injerto o complicaciones de la vía urinaria. En caso de sospechar problema vascular y/o sangrado activo sería recomendable, en los centros en los que se disponga, la realización de un AngioTAC urgente, de cara a decidir si es preciso una reintervención quirúrgica urgente.

En los días siguientes, el paciente comenzará a sentarse y deambular, iniciando tolerancia oral, siendo importantes, además de la evaluación diaria de la diuresis y el peso, la situación hemodinámica y respiratoria, la detección de infecciones precoces (fiebre) y la dosificación de IS e inicio de profilaxis de infecciones oportunistas. Los estudios para realizar serán: hemograma y bioquímica c/24 horas, niveles de IS c/48 horas. Se valorará de forma individualizada la necesidad de radiografía de tórax y ECG en las primeras 24-48 horas, y cuando haya indicación clínica. Una eco Doppler de control en los primeros días (si no hay urgencia diagnóstica previa) y repetir si hay indicación clínica, aunque en centros donde el nefrólogo tenga expe-

riencia y posibilidad de realización de eco Doppler sería recomendable la realización de una eco Doppler basal en las primeras 24 horas postimplante y posteriormente cada 48-72 horas en la primera semana para posteriormente realizar una vez a la semana si permaneciera durante más tiempo ingresado o ante cualquier disfunción del injerto. En la **(Tabla 1)** se muestran las órdenes médicas y las posibles complicaciones en el postrasplante inmediato(primer día postrasplante). En el paciente con diuresis inmediata y descenso de creatinina plasmática, el seguimiento es sencillo por lo que, salvo complicaciones, puede retirarse la sonda vesical a los 7 días y ser dado de alta. El paciente con diuresis y descenso lento de creatinina plasmática o con necesidad de diálisis requiere estudios más amplios (ver más adelante) y estancia hospitalaria más prolongada.

Tabla1. Ordenes médicas, complicaciones y su diagnóstico y tratamiento en el primer día postrasplante

Ordenes médicas	Complicaciones	Diagnóstico	Tratamiento
Monitorización continua	Hipovolemia	HipoTA y/o PVC bajas	Fluidoterapia: cristaloides, coloides
Constantes horarias	Anuria/oligoanuria	Orina con coágulos	Lavado vesical
Diuresis horaria		Hipovolemia o euvolemia	Fluidoterapia + furosemida
Saturación O2		Vascularización del injerto :	
Débito drenaje		Ecodoppler, isótopos, angioTC	
Bmtetst c/4-6horas		Injerto vascularizado	Ajustar fluidoterapia
Dieta absoluta		Injerto no vascularizado	AngioTC, cirugía
Fluidoterapia[1]	Disnea/hipoxemia	Rx tórax, EKG, HTA	
Analgesia[2]	Edema agudo de pulmon		Furosemida,control TA, HD
Profilaxis antibótica[3]	Tromboembolismo pulmonar		Heparinización
Protección gástrica	Atelectasia		
Inmunosupresores	Hipertensión arterial	TA sistólica > 160mmHg	Hipotensores
Analitica cada 6-8 hs:	Poliuria severa	Diuresis > 500 cc/hora	Evitar hipovolemia
*hemograma			Control iones: ClK si hipoK
*glucemia	Hemorragia quirúrgica	<Hb, ecografía/ angioTC	Transfunidr
*creatinina e iones		Drenaje hemático	Corrección de coagulación
*EAB venoso		Hipotensión refractaria	Cirugía

1: Reponer pérdidas insensibles con cristaloides. Reposición de diuresis con s.salino 0.45% y/o s.salino 0.9% en proporción según volemia e iones.
2: Según protocolo hospitalario de anestesia, evitar AINEs. 3: Según protocolo hospitalario/cultivos de donante.

Disfunción precoz del injerto

Es la complicación más frecuente tras el trasplante renal y tiene implicaciones pronósticas sobre la supervivencia de este. Su etiología y diagnóstico diferencial varían en función del momento de presentación **(Tabla 2).**

Tabla 2. Causas de disfunción precoz del injerto

Periodo	Causas
Postrasplante inmediato	Necrosis tubular aguda (NTA)**
(0-7 días) (Función Renal Retrasada)	Rechazo hiperagudo ***
	Rechazo agudo celular T y/o rechazo mediado por anticuerpos
	Uropatía obstructiva
	Fuga urinaria
	Trombosis vascular
	Hipovolemia
	Ateroembolismo
	Toxicidad farmacológica
	Sindrome urémico hemolítico
	Injerto no viable
Postrasplante temprano (1-12 semanas)	Rechazo agudo mediado por células T o por anticuerpos**
	Toxicidad por fármacos**
	Infecciones: BK virus, CMV, otras
	Uropatía obstructiva
	Disminución perfusión renal*
	Recurrencia de la enfermedad de base
	Nefritis intersticial por fármacos

* Causas con relativa frecuencia
** Causas más frecuentes
*** Causas de no "función primaria"

Postrasplante inmediato (0-7 días)

en este periodo el injerto puede presentar evoluciones diferentes: **(a) función inmediata del injerto (FII),** con buena diuresis y descenso rápido de los productos nitrogenados; (b) **función retrasada del injerto (FRI),** definida como la necesidad de diálisis, oligoanuria o retraso en el descenso de la creatinina plasmática en la primera semana postrasplante **[12][13] [14]** y (c) raramente (<5%) no función primaria del trasplante, que son injertos que nunca funcionantes.

La FRI constituye un tipo de insuficiencia renal aguda característico del trasplante renal. Si bien la principal causa es intrínseca, relacionada con la agresión renal por el daño asociado a la isquemia y posterior reperfusión asociada a factores inmunológicos, en algunos casos puede existir un componente prerrenal o postrenal.

Recientemente, se ha considerado el término de FRI de tipo"funcional" basándose en la tasa de reducción de la creatinina plasmática postrasplante, que presenta una mejor correlación con la supervivencia a largo plazo del injerto que la necesidad de diálisis **[15][16][17].**

De cualquier forma, a pesar de la mejoría en el manejo del donante y del receptor, la incidencia de FRI se mantiene o incluso aumenta ligeramente en la última década **[18]**en parte debido al aumento del número de donantes con criterios expandidos (DCE) o en asistolia, en cuyos receptores el riesgo de FRI es mucho mayor que en los receptores de un donante estándar (aquellos cuyo Kidney Donor Profile Index (KDPI) es < 85%) o de un donante vivo **[19]**.

En el informe OPTN/SRTR del año 2023 la tasa global de FRI es del 26,1%, estabilizándose tras una tendencia al alza en la década previa **[5].** La FRI implica, de forma global, una peor supervivencia del injerto debido a una mayor frecuencia de rechazo agudo, peor función renal a corto y medio plazo y mayor riesgo de disfunción crónica del injerto **[12] [14] [20].**

Postrasplante temprano (1-12 semanas)

Son pacientes que tras presentar función inmediata desarrollan deterioro de la función renal.

Etiología de la Disfunción Precoz del Injerto

Necrosis tubular aguda (NTA)

Es la causa más frecuente de FRI. Su incidencia aumenta en presencia de determinados factores de riesgo relacionados con características del donante, del receptor, la preservación del injerto y el manejo perioperatorio **[12] [14] [20]**(Tabla 3). Actualmente para predecir la NTA se estudia la validez de nomogramas o modelos matemáticos realizados a partir de la combinación de factores demográficos y clínicos relacionados con el donante y el receptor **[21]** o estudios analíticos mediante la determinación en suero y orina de biomarcadores indicativos de daño renal (u-NGAL, IL-18) **[22]**.

Tabla 3. Factores de riesgo de NTA postrasplante

Relacionadas con el Donante
Tipo de Donante: Donante Fallecido (especialmente Donación tras Muerte Circulatoria (DCD/Asistolia) > Donante tras Muerte Cerebral (DBD)) > Donante Vivo.
Edad del Donante: Avanzada (p.ej. >50-60 años).
Donante con Criterios Expandidos (ECD) / Índice de Perfil del Donante Renal (KDPI) elevado (>85%).
Comorbilidades del Donante: Hipertensión Arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM), Aterosclerosis sistémica, Enfermedad Vascular Periférica.
Índice de Masa Corporal (IMC) elevado / Obesidad del donante.
Causa de Muerte: Donantes con Accidente Cerebrovascular (ACV) pueden tener mayor riesgo que trauma.
Función Renal del Donante pre-extracción: Creatinina sérica elevada, presencia de Lesión Renal Aguda (LRA/AKI).
Manejo Hemodinámico del Donante: Hipotensión prolongada, uso de altas dosis de vasopresores."
Otros factores del Donante: Sepsis, bacteriemia, coagulopatías, marcadores inflamatorios elevados."
Relacionadas con la Extracción y Preservación del Riñón
Tiempo de Isquemia Fría (TIF): Prolongado (cada hora adicional aumenta el riesgo, especialmente >18-24 horas).
Tiempo de Isquemia Caliente (TIC): Prolongado (tanto el primer TIC durante la extracción en DCD, como el segundo TIC durante el implante).
Tipo de Preservación: controvertido, Perfusión Hipotérmica con Máquina (HMP) puede reducir el riesgo de FRI vs Almacenamiento Estático en Frío (SCS), especialmente en riñones ECD/DCD.
Tipo de Cirugía de Extracción (en Donante Vivo): La extracción laparoscópica (especialmente mano-asistida) vs. abierta ha mostrado resultados variables en cuanto a FRI
Calidad de la Perfusión inicial y solución de preservación.
Relacionadas con el Receptor
Edad del Receptor: Avanzada.
Sexo del Receptor: Masculino (algunos estudios).
Raza/Etnia del Receptor: Afroamericanos (mayor riesgo en algunas cohortes, a menudo ligado a factores socioeconómicos y comorbilidades).
Índice de Masa Corporal (IMC) elevado / Obesidad del receptor.
Comorbilidades del Receptor: Diabetes Mellitus, Enfermedad Cardiovascular establecida (coronariopatía, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica), Hipertensión Arterial.
Tiempo en Diálisis Pretrasplante: Prolongado (cada año adicional).
Tipo de Diálisis Pretrasplante: Hemodiálisis (vs. diálisis peritoneal) se ha asociado con mayor riesgo en algunos estudios, pero puede ser un marcador de otros factores.
Sensibilización Inmunológica: Hipersensibilizados (PRA elevado) anticuerpos Donante Específicos (ADE/DSA) preexistentes, re-trasplantes, mayor número de incompatibilidades HLA.
Factores Perioperatorios del Receptor: Hipotensión intraoperatoria, hipovolemia, necesidad de transfusiones sanguíneas masivas.
Hematocrito bajo / Anemia preoperatoria.
Uso de Inhibidores de Calcineurina (ICN): Introducción precoz a dosis plenas, especialmente en riñones con alto riesgo de NTA. Estrategias de minimización/retraso pueden considerarse.
Uso de inhibidores de mTOR: Introducción precoz puede asociarse con peor cicatrización y mayor riesgo de FRI si la función renal no es óptima.

Recientemente, se ha propuesto la determinación de C5a en orina del donante como predictor del riesgo de FRI en el receptor en ausencia de AKI en el donante **[23].**

Conociendo el riesgo pretrasplante, se pueden adoptar estrategias dirigidas a favorecer su rápida recuperación, como minimizar inicialmente la dosis de anticalcineurínicos o retrasar su introducción, evitar el uso de m-tor, acortar los tiempos de isquemia, selección adecuada del receptor, etc.

Se trata de un daño por isquemia-reperfusión, en el que la restitución de flujo al injerto, tras horas de isquemia, incrementa el daño celular. En una primera fase de hipoxia, en las células endoteliales renales del donante se va a producir un aumento del tono microvascular y expresión de las moléculas de clase I, lesión de la membrana celular y depósitos de fibrina. En las células epiteliales hay aumento de superóxidos, alteración metabólica y fallo en la bomba Na/K ATPasa. Tras el desclampaje, la revascularización va a producir una activación del complemento, atracción de linfocitos, liberación de interleukinas y moléculas de adhesión, presentación de los antígenos exógenos a los órganos linfoides del receptor y mayor producción de superóxidos. La consecuencia va a ser el desarrollo de necrosis y apoptosis, y estimulación de la respuesta inmune, por lo que estos injertos tienen mayor incidencia de rechazo agudo **[12][14] [17].**

Por otro lado, los factores inmunológicos hacen que el injerto sea más susceptible a la lesión por isquemia-reperfusión (mayor incidencia de NTA en retrasplantes e hipersensibilizados). Si no se añaden otros insultos (rechazo, nefrotoxicidad por fármacos, reducción del flujo por bajo gasto cardiaco o estenosis arterial, etc.) el cuadro suele resolverse en los primeros 7-14 días, aunque se puede prolongar más allá de un mes **[24].**

La coexistencia con rechazo agudo empeora el pronóstico del injerto, por lo que es fundamental diagnosticarlo y tratarlo precozmente. La NTA puede aparecer en los primeros 3 meses en injertos con buena función previa, siendo la etiopatogenia la misma que la de los riñones nativos agravada por el uso de anticalcineurínicos.

Rechazo hiperagudo

Es una causa infrecuente de FRI, debido a un mejor estudio inmunológico del receptor y a las pruebas cruzadas pretrasplante. Se debe a la existencia de anticuerpos preformados donante-específicos o incompatibilidad de grupos sanguíneos ABO, que se evita con la realización de la prueba cruzada pretrasplante. Otra causa es la presencia de anticuerpos antiendotelio monocítico del receptor frente al donante. Suele diagnosticarse en el quirófano en el momento del desclampaje, al observar un injerto cianótico y blando, o a tensión. La biopsia muestra coagulopatía intrarrenal con trombos glomerulares y en pequeñas arterias, y necrosis cortical. A veces se manifiesta más tarde, requiriendo diagnóstico diferencial con otras causas de FRI **[25] [26].**

Rechazo agudo mediado por células T (RAMCT)

Se produce por la acción del sistema inmunológico del receptor frente a los antígenos extraños del injerto, influyendo la inmunidad innata y la adquirida. La inmunidad innata actúa de forma inespecífica ante la lesión de isquemia/reperfusión y favorece el reconocimiento de aloantígenos por células T del receptor (señal 1) y su activación. Esta presentación del antígeno puede ser de forma directa (el linfocito T reconoce péptidos de HLA en células presentadoras del antígeno (APC) del donante) o indirecta (el linfocito T reconoce péptidos de HLA del donante procesados por APCs del receptor). La presentación directa es responsable de los RAMCT tempranos, mientras que posteriormente al haber en el injerto un número limitado de

APCs del donante, la principal causa de alorreconocimiento y rechazo agudo es la presentación tardía que se mantiene a lo largo del tiempo que el injerto esté in situ. El linfocito T requiere otro estímulo para su activación, la coestimulación (señal 2), tras lo que se producirá la expansión clonal de linfocitos T (señal 3) **[25] [26].**

Este rechazo, se caracteriza por deterioro de la función del injerto (siendo ya poco frecuentes, con los regímenes inmunosupresores actuales, otros síntomas como fiebre o dolor en el injerto) o la presencia de FRI, con cambios histopatológicos específicos (infiltración del injerto por linfocitos y otras células inflamatorias). Es más frecuente en los primeros meses, aunque puede aparecer en cualquier momento tras reducir o modificar la IS. En los últimos años, con los nuevos protocolos inmunosupresores, su incidencia ha disminuido llegando a alcanzar cifras en torno a un 10-15% en el primer año. Es más común en el trasplante de cadáver que en el de vivo. Son factores de riesgo para su aparición: niveles bajos de IS, pacientes hiperinmunizados, retrasplantes, receptores jóvenes y/o de raza negra, e incompatibilidad HLA. También existe mayor incidencia en presencia de NTA y de infección por CMV (aumento en la inmunogenicidad del injerto debido a una mayor expresión de los antígenos HLA) **[26].**

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

Rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMAc)

Conocido también como rechazo agudo humoral, es en la actualidad una de las principales causas de disfunción aguda y crónica del trasplante renal **[27][28].**

Aunque la relación entre anticuerpos anti-HLA y rechazo hiperagudo es conocida desde los años 60, desde hace pocos años la mayor posibilidad de detectar dichos anticuerpos mediante técnicas de fase sólida y el hallazgo en las biopsias de depósitos de C4d (un producto de degradación del complemento) han permitido un mejor conocimiento de la teoría humoral en el rechazo agudo y crónico del trasplante **[29].**

El RAMAc, en el periodo precoz, se produce por sensibilización previa a los antígenos HLA del donante tras transfusiones, embarazos o trasplantes previos, aunque otros antígenos como MICA, endotelio, receptor de AT2 y antígenos menores pueden igualmente producirlo. Es más frecuente en pacientes retrasplantes o hipersensibilizados. En la etiopatogenia juega un papel fundamental, aunque no único, el complemento mediante la unión antígeno-anticuerpo y la formación del complejo de ataque a la membrana (CAM) que produce lesión celular. El rol de las células NK y la lesión endotelial con formación de microtrombos son igualmente importantes en su desarrollo. Al expresarse los antígenos HLA en el endotelio vascular la lesión principal va a ser una inflamación de la microcirculación: capilaritis en capilares peritubulares (cpt) y/o glomerulitis en glomérulos, aunque esta puede estar ausente. Se manifiesta a los pocos días o semanas dependiendo de la IS utilizada o si ha habido desensibilización previa **[18] [28] [29] [30][31][32].**

Para su diagnóstico se requiere evidencia morfológica de daño tisular, evidencia de interacción anticuerpo-endotelio vascular y presencia de anticuerpos circulantes donante-específicos (HLA u otros).

Si bien la revisión de la clasificación de Banff de 2013 establece también que el RAMAc puede ser diagnosticado en ausencia de C4d **[33]**, en la clasificación de Banff de 2017 y posteriores actualizaciones **[34][35]**, se establece que, en ausencia de anticuerpos detectables donante-específicos (ADEs) frente a antígenos HLA u otros, bien porque no es posible determinarlos o porque son falsos negativos, la detección de positividad para c4d sería equivalente a la detección de ADEs y por tanto, puede hacerse el diagnóstico de RAMAc, aunque insiste en que debe investigarse la presencia de otros ADEs no anti-HLA (MICA, anti-AT2r etc..) **[34]** (Tabla 4). La clasificación sigue evolucionando, con reuniones en 2019 y 2022 refinando criterios y explorando el uso de diagnósticos moleculares **[36] [37]**.

Tabla 4. Clasificacion de Banff 2017 actualizada

Categoría 1: Biopsia Normal o Cambios No Específicos
Ausencia de criterios para rechazo o cualquier otra patología específica. Pueden existir cambios mínimos o inespecíficos.Incluye cambios limítrofes que no cumplen umbral para rechazo.
Categoría 2: Rechazo Mediado por Anticuerpos (RAMAc)
RAMAc Activo
Evidencia histológica de lesión tisular aguda (p.ej. capilaritis peritubular (ptc) y/o glomerulitis (g); microangiopatía trombótica (MAT); arteritis (v)). Y Evidencia de interacción actual/reciente de anticuerpos con el endotelio vascular (p.ej. tinción C4d lineal en capilares peritubulares; o ptc+g >0 con endotelialitis si C4d es negativo). Y Anticuerpos Donante Específicos (ADE/DSA) anti-HLA o contra otros antígenos.La inflamación de la microcirculación (g+ptc) es clave. C4d positivo es un criterio fuerte pero no indispensable si otros criterios se cumplen. Considerar ADE no HLA.
RAMAc Crónico Activo
Criterios histológicos de lesión crónica por RAMAc (glomerulopatía del trasplante (cg); fibrosis intersticial/atrofia tubular (IF/TA) severa; multilaminación de la membrana basal de capilares peritubulares; fibrosis arterial intimal). Y Evidencia de interacción actual/reciente de anticuerpos (C4d o g+ptc) Y ADE/DSA. Puede coexistir con RAMAc activo. La glomerulopatía del trasplante (cg) es una lesión característica.
Categoría 3: Lesiones Límite (Borderline) para RAMCT Agudo
Focos de tubulitis (t) e inflamación intersticial (i) que no cumplen criterios cuantitativos para RAMCT (usualmente i1-2 y t1). Ausencia de arteritis intimal (v=0). Representa un espectro. Requiere seguimiento y correlación clínica. Banff 2019 sugiere 'i-IFTA' (inflamación en áreas de fibrosis/atrofia) como un indicador de actividad.
Categoría 4: Rechazo Agudo Mediado por Células T (RAMCT)
Grado IA (RAMCT Tubulointersticial Moderado),Inflamación intersticial significativa (>25% del parénquima no cicatrizado afectado; i2 o i3) Y Focos de tubulitis moderada (t2). Grado IB (RAMCT Tubulointersticial Severo),Inflamación intersticial significativa (>25% del parénquima no cicatrizado afectado; i2 o i3) Y Focos de tubulitis severa (t3). Grado IIA (RAMCT Vascular Leve-Moderado),Arteritis intimal leve a moderada (v1). Puede haber cualquier grado de i y t. Grado IIB (RAMCT Vascular Severo),Arteritis intimal severa (v2) con >25% de afectación luminal por células inflamatorias subendoteliales. Grado III (RAMCT Vascular Transmural),Arteritis transmural (v3) y/o necrosis fibrinoide de la media arterial.
Categoría 5: Nefropatía Crónica Activa Mediada por Células T (NcAMCT),
Evidencia de inflamación crónica activa (p.ej. i-IFTA, t-IFTA) con fibrosis intersticial y atrofia tubular (ci, ct). Y Evidencia de arteriopatía crónica del aloinjerto (cv).Implica un proceso destructivo crónico mediado por células T.
Categoría 6: Otros Cambios/Patologías Específicas,
Nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina (NIC). Nefropatía por virus BK (PVAN). Pielonefritis. Recidiva de enfermedad original. MAT no relacionada con RAMAc. Otras infecciones. Cada una con sus criterios diagnósticos específicos.
Tinción de C4d sin evidencia de rechazo,
Presencia de depósitos de C4d en capilares peritubulares sin otros signos histológicos o serológicos de RAMAc activo o crónico activo.Su significado es incierto; puede indicar acomodación o RAMAc subclínico previo.

Notas Importantes sobre Banff:
La Clasificación de Banff es un sistema dinámico que se actualiza periódicamente a través de reuniones de consenso de expertos. Las interpretaciones y la aplicación clínica pueden variar ligeramente entre centros.
El diagnóstico molecular (análisis de transcriptomas en biopsia) está ganando importancia y se discute en las reuniones de Banff (por ejemplo, el panel MMDx - Molecular Microscope® Diagnostic System), pero la histopatología sigue siendo el estándar de oro para la clasificación morfológica. Para estas tablas, me he centrado en los criterios histopatológicos principales que se suelen tabular.
Siempre es fundamental la correlación clinicopatológica.

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

-Coexistencia de rechazo agudo celular (RAMCT)

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

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

- La presencia de Ac anti-HLA donante específicos (ADE) preformados en suero histórico se asocia a peor supervivencia del injerto, comparado con la existencia de Ac anti-LA no donante específicos o sin Ac anti-HLA; además el MFI (del inglés Mean Fluorescence Intensity) de los ADEs máximos históricos también se asocia a riesgo de RAMAc y pérdida del injerto, de forma que el riesgo de desarrollar RAMAc es 100 veces mayor en pacientes con ADE histórico máximo con MFI> 6000 U, comparado con pacientes con ADE histórico máximo con MFI < 465 U **[38]**.

- Subclase ADE: el subtipo IgG3 se asocia con rechazo más precoz, mayor daño microvascular, depósito de c4d y fallo del injerto **[39].**
- Los ADE con capacidad de fijar el complemento (C1q) tienen peor pronóstico.
- ADE preformados tienen mejor pronóstico que los que aparecen de novo, ya que la aparición de estos últimos parece deberse a infrainmunosupresión o inadherencia terapéutica. Sin embargo, algunos estudios sugieren que los DSA preformados con MFI alto son los de peor pronóstico **[38] .**

Obstrucción del tracto urinario y de fuga urinaria

Véase Complicaciones Quirúrgicas

Oclusiones vasculares

Diversas entidades pueden comprometer la perfusión del injerto renal, destacando: trombosis arterial y venosa, estenosis de la arteria del injerto, fístula arteriovenosa intrainjerto **(capítulo de complicaciones quirúrgicas)** y el ateroembolismo. En el ateroembolismo, la fuente de émbolos puede ser el árbol vascular del receptor o del donante asociándose este último a mayor carga de émbolos y peor pronóstico**[40].**

En cuanto a las trombosis, éstas pueden deberse a problemas técnicos quirúrgicos, o puede existir un estado de hipercoagulabilidad que lo favorezca, como es el caso del síndrome antifosfolípido, o trombofilias hereditarias como el déficit de Factor V Leiden **[41].**

Hipovolemia

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

Toxicidad por anticalcineurínicos

Los anticalcineurínicos, la ciclosporina A (CsA) y actualmente el tacrolimus (Tac), son la base del tratamiento inmunosupresor en más del 90 % de los receptores de trasplante renal. La nefrotoxicidad por CsA o Tac es un efecto adverso claramente establecido en el trasplante renal, pudiendo presentarse de forma aguda o crónica. La nefrotoxicidad aguda aparece en el postrasplante precoz siendo de carácter hemodinámico funcional, dosis dependiente y reversible. Afecta fundamentalmente a los vasos y los túbulos ocasionando disfunción endotelial, disminución en la producción de sustancias vasodilatadoras (prostaglandinas, óxido nítrico) y aumento de vasoconstrictoras (endotelina, tromboxanos, hiperactividad simpática), con vaso-

constricción arteriolar, disminución del flujo y del filtrado glomerular. Las lesiones crónicas son debidas al mantenimiento de la vasoconstricción, isquemia, sobreexpresión de TGF-ß, apoptosis y mecanismos reparativos que ocasionan lesiones estructurales **[42]** (Tabla 5). La CsA tiene mayor efecto nefrotóxico que el Tac y un perfil tóxico extra-renal diferente. La asociación entre polimorfismos genéticos asociados a nefrotoxicidad aguda con CsA y no con Tac puede ser una de las causas de estas diferencias **[42][43]**.

Tabla 5: Nefrotoxicidad por Anticalcineurínicos

Tipo de Alteración	Subtipo/Componente Afectado	Mecanismo Principal / Lesión Histológica Característica	Manifestaciones Clínicas / Consecuencias Funcionales
FUNCIONAL (Generalmente Aguda y Reversible con ajuste de dosis)	Disfunción Vascular (Hemodinámica)	Vasoconstricción reversible de la arteriola aferente	Reducción del FSR y TFG; Aumento de creatinina y urea
	Disfunción Vascular (Hemodinámica)	Desequilibrio vasoconstrictores/vasodilatadores (↑endotelina-1, ↓NO)	Hipertensión arterial (HTA)
	Disfunción Tubular	Alteración del transporte tubular de Magnesio (↓ reabsorción)	Hipomagnesemia (pérdida urinaria)
	Disfunción Tubular	Alteración del transporte tubular de Potasio (↓ secreción)	Hiperkalemia
	Disfunción Tubular	Alteración del transporte tubular de Potasio	Acidosis tubular renal tipo IV (a veces asociada)
	Disfunción Tubular	Alteración del transporte tubular de Ácido Úrico (↓ secreción)	Hiperuricemia
	Disfunción Tubular	Alteración general del transporte tubular	Acidosis metabólica hiperclorémica
	Disfunción Tubular	Alteración general del transporte tubular	Reducción de la capacidad de concentración urinaria
ESTRUCTURAL (Generalmente Crónica y Progresiva)	Arteriolopatía Hialina	Depósitos hialinos en arteriolas aferentes/eferentes; Estrechamiento luminal	Isquemia glomerular y túbulo-intersticial crónica
	Arteriolopatía Hialina	Necrosis de células musculares lisas arteriolares	Contribuye a HTA y progresión de fibrosis
	Microangiopatía Trombótica (MAT)	Lesión endotelial directa; Activación plaquetaria y coagulación intrarrenal	Anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia
	Microangiopatía Trombótica (MAT)	Formación de trombos en capilares glomerulares y arteriolas	Insuficiencia renal aguda/subaguda (requiere suspensión ICN)
	Tubulopatía Crónica	Vacuolización isométrica de células tubulares proximales (puede ser aguda)	Hallazgo histológico, contribuye a disfunción
	Tubulopatía Crónica	Atrofia tubular progresiva	Pérdida de función tubular

Otros factores que influyen en su desarrollo son: edad del donante, uso de AINEs, depleción de Na y uso de diuréticos, diferentes polimorfismos genéticos (TGF-ß, ACE, etc.) y sobreexposición sistémica y local al fármaco **[42].**

Se manifiesta clínicamente como FRI o retraso en su recuperación, especialmente con donantes marginales, o como disfunción aguda e hipertensión arterial en pacientes con buena función renal previa. Puede aparecer hiperpotasemia, hiperuricemia, acidosis metabólica, hipofosfatemia, hipomagnesemia e hipercalciuria por efecto tóxico tubular. En ocasiones puede inducir un cuadro de anemia hemolítica microangiopática **[42].** Aunque considerada durante años como causa de pérdida precoz del injerto y especialmente de pérdida tardía **[44][45]**, actualmente, sin descartar su innegable efecto nefrotóxico observado parácticamente en todos los injertos a los 10 años **[46]** su papel en la pérdida tardía del trasplante renal ha sido cuestionado, proponiéndose una etiología inmunológica particularmente debida a anticuerpos antiHLA clase II (ADEs) **[29] [47][48].**

Toxicidad por otras drogas

El injerto renal es especialmente susceptible al efecto nefrotóxico de contrastes y fármacos (AINEs, aminoglucósidos, anfotericina B, etc.). Las dosis de los antimicrobianos usados como profilaxis o tratamiento deben ajustarse al grado de función renal (cotrimoxazol, cefalosporinas, ganciclovir, valganciclovir), así como considerar anticipadamente su posible influencia en los niveles de anticalcineurínicos (fluconazol, macrólidos).

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

Riñón no viable

A pesar del mayor uso de donantes marginales, con el consiguiente aumento en la tasa de riñones de donantes fallecidos que no se usaron para trasplante (27,9% en EEUU en 2023) **[5]** si se excluyen los casos con trombosis vascular o rechazo, menos del 0,5% de los injertos no son viables **[12] [47]**. Habitualmente, se trata de riñones procedentes de donantes añosos, con afectación cardiovascular y/o isquemias frías prolongadas agravadas por la exposición a anticalcineurínicos. Se ha descrito un especial aumento del riesgo en donantes en asistolia con isquemias prolongadas **[49].**

Aunque la recuperación parcial de la función renal es posible, el pronóstico del injerto a corto-medio plazo es pobre.

Infecciones

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

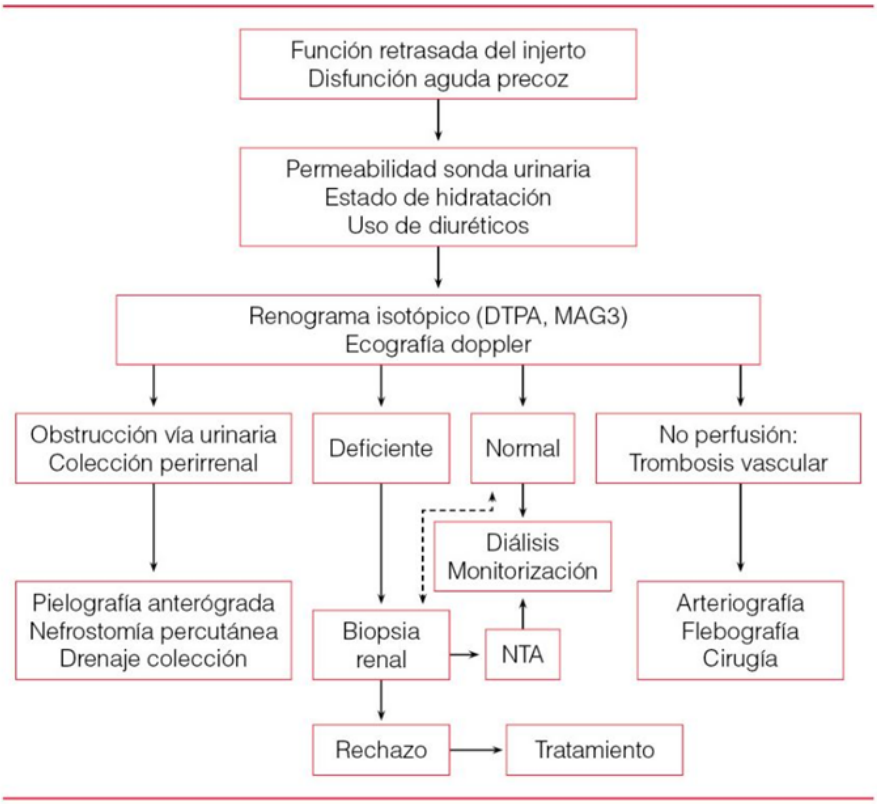
Diagnóstico diferencial de la disfunción aguda precoz

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

Aspectos clínicos

Generalmente la FRI no se asocia sintomatología específica. Valoraremos diuresis y cifras de creatinina plasmática, siendo importante conocer la diuresis residual del paciente pretrasplante. Si la diuresis residual era escasa y no aumenta tras el implante estaremos ante una situación de FRI, y también en el caso de pacientes con diuresis residual importante sin descenso de productos nitrogenados. Tal y como hemos dicho anteriormente, la fiebre, el dolor y el aumento de tamaño del injerto en el rechazo agudo son infrecuentes con los inmunosupresores actuales. La desaparición del pulso femoral en el lado del injerto puede indicar trombosis o vasoespasmo arterial tras la cirugía. La existencia de edema en la pierna ipsilateral al injerto puede ser sugestiva de trombosis venosa iliofemoral o una compresión venosa extrínseca. La eliminación por el drenaje de líquido, sobre todo si es abundante, orienta a hemorragia si es sangre, a fuga urinaria si es claro y su análisis muestra una composición similar a la orina, o a linfocele. Una vez hechas estas observaciones, es preciso recurrir a otros métodos para un diagnóstico adecuado **(Figura 1)**.

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



Pruebas complementarias

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

Ecografía con doppler

Es una técnica de gran ayuda. Una buena diferenciación seno-parénquima, unos índices de resistencia inferiores a 0.7-0.8, e índices pulsátiles en torno a 1,26-1,5; se han considerado de ayuda en el diagnóstico diferencial de la FRI, pero su valor es limitado para diferenciar causas parenquimatosas. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de estos parámetros para el diagnóstico de rechazo son bajas. Su utilidad principal reside en valorar si el injerto está vascularizado o no, y detectar colecciones perirrenales y/o hidronefrosis. En el diagnóstico de hidronefrosis pueden darse errores en casos de reflujo, diuresis forzada, y obstrucción aguda asociada a NTA.

Estudios isotópicos

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

Pielografía anterógrada

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

Arteriografía o flebografía del injerto

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

AngioTC

En aquellos centros que dispongan para su realización permiten identificar problemas en la vascularización del injerto, así como identificar problemas de sangrado en postrasplante. Puede ayudar sobre la necesidad de intervención quirúrgica urgente.

Angiorresonancia Magnética Nuclear sin gadolinio

Permite el diagnóstico de estenosis de arteria renal con una sensibilidad y especificidad aún no conocida, con limitada disponibilidad y aplicabilidad en el postoperatorio inmediato.

Biopsia renal percutánea

Es la técnica de elección para el diagnóstico diferencial de la disfunción aguda de causa parenquimatosa, considerándose el patrón oro, aunque tiene sus limitaciones (material insuficiente, patología del donante, lesiones incipientes o inespecíficas, etc.). Para considerar la muestra adecuada, debe contener al menos 10 glomérulos y 2 arterias. El estudio molecular de las muestras tomadas con biopsia mediante microarrays(como el panel Banff-Human Organ Transplant (B-HOT) **[50]** podría ser en un futuro la técnica de elección **[51] [52]**aunque su implementación clínica aún no está generalizada.

La clasificación de Banff ha ido introduciendo cambios en su nomenclatura desde que fue publicada por primera vez en 1993, como consecuencia de la aparición de nuevos fármacos (Tac, MMF...), nuevas entidades patológicas (RAMAc, nefropatía por BKvirus) y un mejor conocimiento de la relación entre el cuadro clínico, el pronóstico y la histología **[34] [51] [52] [53] [54] [55].**

En la primera publicación, se definió una puntuación numérica de 0 a 3 para las lesiones agudas de los diferentes compartimentos (″t″, ″i″, ″v″, ″ah″ y ″g″) **(Tabla 6) y (Tabla 7)**, y la necesidad de la presencia de tubulitis y/o arteritis intimal para el diagnóstico de rechazo agudo.La hialinización arteriolar ″ah″ fue considerada sugestiva de toxicidad por CsA si no hubiera existido en una biopsia previa **[56]**.

Tabla 6: Lesiones Agudas y Crónicas de las Diferentes Estructuras del Injerto Renal (Puntuación de Banff Actualizada). Tipo de Lesión, Puntuación, Descripción Histológica

"Inflamación Intersticial (i)"
i0,Menos del 10% del parénquima cortical no cicatrizado afectado por infiltrado inflamatorio.
i1,"10-25% del parénquima cortical no cicatrizado afectado por infiltrado inflamatorio."
i2,"26-50% del parénquima cortical no cicatrizado afectado por infiltrado inflamatorio."
i3,Más del 50% del parénquima cortical no cicatrizado afectado por infiltrado inflamatorio.
"Tubulitis (t)"
t0,Ausencia de células mononucleares en túbulos.
t1,"1-4 células mononucleares por sección tubular, en al menos un túbulo."
t2,"5-10 células mononucleares por sección tubular, en al menos un túbulo."
t3,Más de 10 células mononucleares por sección tubular, o presencia de necrosis de células tubulares con invasión linfocitaria.
"Arteritis Intimal (v)"
v0,Sin arteritis intimal.
v1,"Arteritis intimal leve a moderada en al menos una arteria (células inflamatorias subendoteliales, elevación del endotelio)."
v2,"Arteritis intimal severa (>25% de afectación luminal por células inflamatorias subendoteliales y/o formación de trombos)."
v3,"Arteritis transmural con necrosis fibrinoide de la media y/o necrosis de células musculares lisas."
"Glomerulitis (g)"
g0,Sin glomerulitis.
g1,Presencia de células mononucleares y/o neutrófilos en capilares glomerulares ocluyendo luces capilares en <25% de los glomérulos.
g >0 (para RAMAc),Presencia de células inflamatorias intraluminales en capilares glomerulares. Se considera significativo para RAMAc si g+ptc >=2 (Banff 2017 y posteriores).
"Capilaritis Peritubular (ptc)"
ptc0,Sin capilaritis peritubular.
ptc1,"1-4 células mononucleares en al menos un capilar peritubular."
ptc2,"5-10 células mononucleares en al menos un capilar peritubular."
ptc3,Más de 10 células mononucleares en al menos un capilar peritubular, o marginación severa.
"Depósitos de C4d en Capilares Peritubulares"
C4d0,Negativo (0% de capilares).
C4d1 (focal),1-10% de capilares peritubulares con tinción positiva.
C4d2 (focal),11-50% de capilares peritubulares con tinción positiva.
C4d3 (difuso),Más del 50% de capilares peritubulares con tinción positiva.
"Hialinosis Arteriolar (ah)"
ah0,Sin hialinosis arteriolar.
ah1,Hialinosis leve a moderada en al menos una arteriola.
ah2,Hialinosis severa en al menos una arteriola.
ah3,Hialinosis severa con compromiso luminal en múltiples arteriolas.

Tabla 7: Lesiones Agudas y Crónicas de las Diferentes Estructuras del Injerto Renal (Puntuación de Banff Actualizada). Tipo de Lesión, Puntuación, Descripción Histológica

"Fibrosis Intersticial (ci)",
ci0,Sin fibrosis intersticial significativa (<5% del área cortical).
ci1,"Fibrosis leve (5-25% del área cortical)."
ci2,"Fibrosis moderada (26-50% del área cortical)."
ci3,"Fibrosis severa (>50% del área cortical)."
"Atrofia Tubular (ct)",
ct0,Sin atrofia tubular significativa (<5% del área cortical).
ct1,"Atrofia tubular leve (5-25% del área cortical)."
ct2,"Atrofia tubular moderada (26-50% del área cortical)."
ct3,"Atrofia tubular severa (>50% del área cortical)."
"Fibrosis Intimal Crónica en Arterias (cv)"
cv0,Sin fibrosis intimal crónica.
cv1,"Fibrosis intimal leve (engrosamiento intimal <25% de la luz)."
cv2,"Fibrosis intimal moderada (engrosamiento intimal 25-50% de la luz)."
cv3,"Fibrosis intimal severa (engrosamiento intimal >50% de la luz, oclusión)."
"Glomerulopatía Crónica del Trasplante (cg)"
cg0,Sin glomerulopatía crónica.
cg1a,"Desdoblamiento de la membrana basal glomerular visible solo por microscopía electrónica (ME)."
cg1b,"Desdoblamiento leve de la membrana basal glomerular visible por microscopía óptica (MO)."
cg2,"Desdoblamiento moderado de la membrana basal glomerular."
cg3,"Desdoblamiento severo de la membrana basal glomerular con aumento de matriz mesangial y/o colapso capilar."
"Inflamación en áreas de IF/TA (i-IFTA)"
i-IFTA0,Ausente o mínima (<10% del área de IF/TA).
i-IFTA1,"Leve (10-25% del área de IF/TA)."
i-IFTA2,"Moderada (26-50% del área de IF/TA)."
i-IFTA3,"Severa (>50% del área de IF/TA)."
"Tubulitis en áreas de IF/TA (t-IFTA)"
t-IFTA0,Ausente o mínima (<10% de los túbulos en áreas de IF/TA).
t-IFTA1,"Leve (10-25% de los túbulos en áreas de IF/TA)."
t-IFTA2,"Moderada (26-50% de los túbulos en áreas de IF/TA)."
t-IFTA3,"Severa (>50% de los túbulos en áreas de IF/TA)."

Posteriormente se añadió la inflamación en capilares peritubulares ″ptc 0-3″, y se describieron las lesiones del rechazo agudo y crónico mediado por anticuerpos (ver capítulo Disfunción crónica tardía del trasplante renal) diferenciándolo del RAMCT. Varias actualizaciones de la clasificación de Banff **[33] [35] [51] [52][53] [54] [55] [56]**han añadido nuevos hallazgos quedando en la actualidad la clasificación de las lesiones como figura en la **(Tabla 4)**.

En la reunión Banff de 2011, hubo numerosas propuestas, además de la definición de 2 fenotipos distintos en el RAMAc y la observación de que la llamada microcirculation inflammation (MI= glomerulitis y/o capilaritis) es el hallazgo que mejor presagia el desarrollo de rechazo crónico mediado por anticuerpos LINK **(ver capítulo Disfunción crónica del trasplante renal).** De ellas cabe destacar: 1) el término "crónico" no hace referencia a un tiempo determinado postrasplante, sino a los cambios morfológicos de remodelado tras la agresión por RAMAc, pudiendo aparecer precozmente; 2) la glomerulitis puede aparecer en el RAMCT y responder a esteroides; 3) la presencia de dobles contornos puede deberse a causas diferentes al RAMAc como son la microangiopatía trombótica y la infección por virus hepatitis C; 4) la arteritis intimal (v1-v2) achacada habitualmente al RAMCT puede observarse en el RAMAc **[57].** En la revisión de Banff de 2013, se actualizaron de los criterios diagnósticos del RAMAc **[33]** , incluyendo el RAMAc c4d (-), en el que se sustituye la evidencia inmunopatológica (depósito de C4d en capilares peritubulares -cpt-) por la evidencia de interacción reciente/actual entre anticuerpos y endotelio, lo que incluye, pero no se limita al depósito de c4d en cpt (el otro criterio sería inflamación moderada de la microvasculatura renal (MI: g+ptc ≥ 2). Además, se incluye como criterio histológico de RAMAc la arteritis intimal aislada, aunque es más frecuente en el RAMCT o mixto, y la categoría de «glomerulopatía crónica precoz» (cg1a), evidente al ME, pero no al MO **[58][59](Tabla 4)**. Banff 2015 puso de manifiesto la importancia de la inflamación en áreas de fibrosis "i-IFTA" **[52]** .

Estudios posteriores determinaron que i-IFTA era predictora de riesgo de pérdida de injerto, estaba relacionada con infrainmunosupresión, y generalmente aparecía tras RAMCT, por lo tanto, representarían un rechazo crónico activo mediado por células T **[60][61]**.

En la reunión de Banff 2017, se estableció la no obligatoriedad de detección de ADEs (frente a HLA u otros antígenos) para hacer el diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos, estableciendo en la nueva clasificación que todas las biopsias que muestran al menos depósito focal de c4d se encuadran en 1 de 3 categorías diagnósticas: RAMAc activo, RAMAc crónico activo y tinción de C4d sin evidencia de rechazo.

Tras la reunión de Banff 2019 como conceptos y cambios importantes: el diagnóstico molecular basado en FFPE (formalin-fixed paraffin-embedded), el Banff-Human Organ Transplant (B-HOT) gene panel (panel que incluye 770 genes) y el determinar como umbral para las lesiones límite (borderline) "i1t1" **[36] [50] [55].** La reunión de Banff 2022 continuó el trabajo de refinamiento basado en datos **[37].**

Biopsia en el Rechazo agudo mediado por células T

Llamado previamente rechazo celular agudo/activo, se graduó de I a III en función de la severidad y pronóstico de las lesiones. El grado I o rechazo tubulointersticial se caracteriza por la presencia de tubulitis (t>1) e infiltrado intersticial superior al 25 % (>i1) siendo dividido a su vez en IA si es moderado y IB si es severo. Igualmente el grado II y III o rechazo vascular se caracteriza por la severidad de la arteritis intimal (v>0), grados IIA (leve) y IIB (moderado) o la presencia de arteritis transmural o necrosis fibrinoide de la media (v3) **(Tabla 4)**. El umbral para lesiones 'borderline' se definió como i1t1 en Banff 2019 **[62]**.

Biopsia en el Rechazo agudo mediado por anticuerpos

Llamado también rechazo humoral requiere para su diagnóstico: 1) evidencia de daño agudo tisular con lesión similar a NTA-inflamación mínima, inflamación microvascular (g>0 y/o ptc>0) y/0 microangiopatía trombótica o arteritis (v>0); 2) evidencia de interacción reciente/actual entre anticuerpos y endotelio vascular, incluyendo uno de los siguientes: depósito de c4d en cpt y/o MI (g+cpt ≥2) y/o expresión aumentada de transcritos o marcadores moleculares validados (esta técnica sólo está validada en algunos centros) y 3) detección de anticuerpos circulantes frente al donante antiHLA, antiMICA o antiendotelio (la expresión aumentada de transcritos o marcadores moleculares validados antes mencionada también puede sustituir a los anticuerpos donante específicos). Los criterios exactos continúan refinándose en las sucesivas reuniones Banff **[35] .**

Biopsia en la toxicidad por CsA/Tac

Uno de los grandes problemas de esta entidad es la ausencia de datos específicos histológicos. La tubulopatía tóxica con vacuolización isométrica y cuerpos de inclusión en el citoplasma de células tubulares la sugiere, pero pueden verse en un gran número de procesos **[42]** al igual que la microangiopatía trombótica se asocia a otras entidades que lesionan el endotelio, entre ellas el RAMAc **[42][63].**

Por otra parte, la afectación crónica caracterizada por fibrosis en banda y glomeruloesclerosis es un hallazgo encontrado tras agresiones renales persistentes **[42].** Las lesiones consideradas en su momento como claves para el diagnóstico de nefrotoxicidad como la hialinización arteriolar y los depósitos hialinos en la muscular de las arteriolas se han observado en pacientes trasplantados renales en tratamiento sin anticalcineurínicos **[64].**

Debe ser diferenciada de la hialinosis arteriolar característica del envejecimiento, la hipertensión y la diabetes. En estas tres condiciones, el depósito hialino es principalmente subendotelial, rara vez se extiende hasta la adventicia y no se observa la necrosis de las células musculares lisas de la capa media. También conocer las lesiones vasculares preexistentes en la biopsia del donante es de ayuda para evitar errores de interpretación de la biopsia postrasplante **[65].** Por lo tanto, aunque el efecto nocivo de estos fármacos sobre el riñón es un hecho constatado en trasplantados de otros órganos sólidos o pacientes con psoriasis etc **[63]**, en la actualidad no existe un marcador histológico específico. El estudio genético de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) puede en un futuro servir de ayuda para el diagnóstico de esta entidad **[64].**

Biopsias de protocolo y rechazo subclínico

De forma rutinaria, se monitoriza la función del injerto renal con la creatinina plasmática no siendo un marcador sensible de disfunción aguda o subclínica . La realización de biopsias de protocolo, en determinados tiempos preestablecidos, ha demostrado que un porcentaje significativo de casos presentan histología compatible con rechazo agudo, tanto mediado por células T como por Anticuerpos, sin deterioro de función renal. Estos rechazos subclínicos de no

tratarse implican un peor pronóstico **[66][67],** aunque el grupo de París ha encontrado diferencias en la supervivencia del injerto según el tipo histológico de rechazo subclínico: en una cohorte de 1001 pacientes a los que se realizó biopsia de protocolo al año del trasplante, los que presentaban rechazo humoral subclínico eran los que tenían peor pronóstico, con una supervivencia del injerto a 8 años del 56%, frente a 88% en los que presentaban rechazo celular subclínico al año, o no presentaban rechazo (90% supervivencia del injerto a 8 años). En el análisis multivariado, el rechazo humoral subclínico se asociaba a 3,5 veces más riesgo de pérdida del injerto ($p< 0.001$) y estaba en relación con mayor progresión a glomerulopatía del trasplante **[68].**

Se ha descrito una técnica diagnóstica no invasiva que podría ayudar al diagnóstico de rechazo subclínico, evitando la biopsia renal y sus posibles complicaciones: se trataría de realizar un PET-TAC, inyectando 18F-FDG y medir la ratio del valor de captación medio estándar (mSUVR) entre la corteza renal y el psoas; ese valor fue significativamente superior en pacientes con rechazo subclínico frente a los que tuvieron una biopsia normal (interpretada con criterios de Banff 2017), de forma que el valor predictivo negativo de la prueba para descartar rechazo subclínico resultó del 98 %, aunque los propios autores consideran que aún debe validarse por otros grupos esta técnica **[69].** Otras líneas de investigación se centran en biomarcadores no invasivos en sangre (firmas genéticas**[70]**y orina (como CXCL9/10, sTIM-3, perforina, componentes del fibrinógeno) **[71],**aunque su uso clínico rutinario aún requiere estandarización y validación.

Tratamiento de la disfunción aguda precoz

Necrosis tubular aguda (NTA)

Es importante prevenir e identificar factores de riesgo, modificándolos en lo posible (adecuada hidratación y mantenimiento del donante, acortar los tiempos de isquemia, etc). Se han utilizado agentes vasodilatadores (antagonistas del calcio, prostaciclina, péptido natriurético atrial, etc.), antioxidantes (N-acetilcisteina, etc.), antiinflamatorios (anticuerpos monoclonales contra ICAM o TNFα, etc.) y factores de crecimiento sin que ninguno de ellos haya tenido un efecto claro en la reducción de la FRI **[12] [14] [17]**. Tener en cuenta que el receptor puede precisar intraoperatoriamente volúmenes de resucitación de hasta el 5-10% del peso corporal para contrarrestar la vasodilatación ocasionada por la anestesia, previniendo así la FRI. Es necesario minimizar la nefrotoxicidad y evitar el rechazo agudo, mediante regímenes inmunosupresores adaptados. Soporte con diálisis asegurando estado de hidratación (filtros biocompatibles, evitar hipotensión y UF excesivas).

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

Rechazo hiperagudo

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

Rechazo agudo mediado por células T (RAMCT)

En el tratamiento del rechazo agudo mediado por células T se han utilizado principalmente, tres modalidades terapéuticas: (1) pulsos de esteroides; (2) anticuerpos policlonales anti células T (globulinas antitimocito, ATG); y (3) anticuerpos monoclonales OKT3 (en desuso)**(Tabla 8).**

Tabla 8: Pautas más utilizadas en el tratamiento del rechazo agudo

Fármaco	Dosis	Indicaciones
Pulsos de Metilprednisolona	250-1000 mg/día (3-5 días)	- Rechazo agudo (células T) grado IA-IB - Rechazo agudo (células T) > IB y mediado por anticuerpos - Rechazo agudo, no biopsiado, en paciente sin riesgo inmunológico
Globulinas antitimocito (ATG)	1.5 mg/Kg/día (7-10 días)	- Rechazo agudo grado I corticoresistente - Rechazo agudo (células T) grado II-III - Rechazo agudo mixto celular-mediado por anticuerpos
Anticuerpos monoclonales:		
OKT3 (anti-CD3)	5 mg/día (10 días)	- Rechazo agudo grado II-III resistente a corticoides y ATG
Rituximab (anti-CD20)	375 mg/m² semanal (4 semanas)	- Rechazo mediado por anticuerpos (AMR) resistente a otros tratamientos - Rechazo con presencia de anticuerpos anti-HLA o en pacientes con rechazo crónico activo
Alemtuzumab (anti-CD52)	15-30 mg subcutáneo (x 2 días)	- Rechazo agudo resistente a corticoides y ATG - Rechazo mediado por anticuerpos en casos refractarios
Eculizumab (anti-C5)	1200 mg en dosis inicial, luego 600 mg semanal (según protocolo)	- Rechazo agudo severo mediado por anticuerpos, especialmente en casos de rechazo con evidencia de microangiopatía trombótica (MAT) o en pacientes con riesgo de rechazo por anticuerpos anti-HLA
Inmunoglobulinas (IVIG)	250 mg/Kg/día durante 5-8 días	- Rechazo mediado por anticuerpos (AMR) resistente a plasmaféresis y otros inmunosupresores - Como coadyuvante en terapias de desensibilización
Bortezomib	1.3 mg/m²/dosis, 4 dosis totales (cada 3 días)	- Rechazo mediado por anticuerpos (AMR) resistente a plasmaféresis, inmunoglobulinas y corticoides - Desensibilización en pacientes con alta carga de anticuerpos anti-HLA
Nivolumab / Pembrolizumab (anticuerpos anti-PD-1)	En investigación, no uso rutinario	- En contextos experimentales, en rechazo crónico o en trasplantes en pacientes con cáncer, pero con riesgo de rechazo agudo

Notas adicionales: La elección del tratamiento depende del tipo de rechazo (celular o mediado por anticuerpos), la gravedad, la respuesta previa y el perfil inmunológico del paciente. Los nuevos agentes como el Eculizumab y los inmunomoduladores están siendo cada vez más utilizados en casos refractarios o con alto riesgo de rechazo.

Pulsos de esteroides

Es la primera opción terapéutica en el rechazo agudo mediado por células T (grados IA/IB y borderline sintomático) con una tasa de respuesta entre el 60-70%. Se considera resistencia a los esteroides cuando no ha habido respuesta a los 5-7 días **[72].**

Anticuerpos policlonales anti-células T (ATG)

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

Anticuerpos monoclonales antiCD3 (OKT3)

Hoy día ya no se utilizan. Una revisión sistemática de la Cochrane (nivel de evidencia bajo-moderado) no encontró superioridad del OKT3 frente a anticuerpos policlonales en el tratamiento del rechazo celular corticorresistente y sí un aumento de los efectos adversos **[73].**

Otras terapias

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

Rechazo activo mediado por anticuerpos

Al igual que el tratamiento del RAMCT, debe ser precoz para evitar daño en las células endoteliales. Su finalidad se basa en varios conceptos básicos: 1) reducir los anticuerpos circulantes (plasmaféresis o inmunoadsorción) y neutralizar los residuales (inmunoglobulinas endovenosas); 2) evitar la sobreproducción de nuevos anticuerpos mediante la supresión/reducción de células B (Rituximab, esplenectomía aunque hoy en día es muy rara, MMF y anticalcineurinicos) y/o de células plasmáticas (Bortezomib); 3) disminución de la proliferación y diferenciación de las células B dependiente de los linfocitos T (anticuerpo policlonales antilinfocitarios, anticalcineurínicos) y 4) inhibición de la vía final del complemento (Eculizumab) **(Tabla 8) [28] [29] [74][75][76].** Nuevas terapias como los inhibidores de IL-6 están en investigación **[77].**

Plasmaféresis(PE)*o Inmunoadsorción*: para reducir los anticuerpos circulantes. El número de sesiones es variable, pudiéndose aplicar dos sucesivas y de dos a cinco alternas (1,5 volúmenes plasmáticos repuestos con albúmina y uso de plasma fresco congelado cuándo esté indicado) o hasta que la creatinina disminuya un 30%. La inmunoadsorción con proteína A o columnas específicas es una alternativa más selectiva, aunque costosa y con evidencia aún limitada pero prometedora **[77].**

Inmunoglobulinas endovenosas

(IGEV) para limitar la producción de anticuerposy modular la respuesta inmune. Tienen efecto inmunomodulador modificando la acción de diversas células inmunes (modifica actividad APCs, induce células T reguladoras y apoptosis células B activadas, reduce proliferación células T, etc.). Se han utilizado en dosis bajas (100-250 mg/kg post-plasmaféresis) o altas (2.000 mg/Kg con o sin plasmaféresis). La pauta de dosis bajas post-PE/IA parece tener resultados comparables y menor coste/riesgo que las dosis altas solas, aunque la evidencia es limitada **[75] [78] [79].**

Rituximab

(anticuerpo monoclonal anti-CD20) raramente utilizado como terapia única. Se suele utilizar tras una tanda de recambios plasmáticos e IGEV. Reduce la producción de anticuerpos contra el donante, inhibe acción APC de células B, disminuye producción de linfoquinas por células B, etc. Se ha utilizado en el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos, en dosis variables y con buenos resultados,aunque la evidencia de alta calidad es escasa **[78]**. Cuando se utiliza, se suelen administrar de una a dos dosis de 375 mg/m²(más habitual) o dosis fijas (ej. 500-1000 mg). Su efecto secundario más grave es el desarrollo de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (muy raro) **[78][79]**. Se requiere serología reciente frente al VHB.

Bortezomib

(inhibidor de proteosoma) aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple, produce apoptosis de células plasmáticas. Utilizado con otros tratamientos en el RAMAc, con resultados controvertidosy evidencia limitada **[80].**

Se utiliza a dosis de 1,3 mg/m2 intravenoso los días 1, 4, 8 y 11 en un solo ciclo (o pautas modificadas). El efecto adverso más grave es la neuropatía periférica que puede ser invalidante y suele aparecer tras varios ciclos **[75] [76] [81].**

Eculizumab

(anticuerpo monoclonal humanizado anti-C5) inhibe la acción proinflamatoria/coagulante del C5a y la formación de CAM. Aprobado en principio para la hemoglobinuria paroxística nocturna y posteriormente para el síndrome urémico hemolítico atípico ha sido utilizado con buenos resultados en el RAMAc refractario o severo,sobre todo si se asocian datos de MAT en la biopsia. La dosis no está establecida, habiéndose utilizado 1200 mg en 1ª dosis, seguida de varias semanales de 600 mg (adaptar según ficha técnica y contexto clínico) **[75] [76].**Requiere profilaxis antimeningocócica. Si coexiste un rechazo agudo celular se administrará ATG en las dosis descritas previamente. Se ha descrito efectividad tanto del ATG como de los esteroides en el tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpo, incluso sin datos de rechazo celular asociado, por modulación indirecta de la respuesta de células B.

Es importante comentar que no existen estudios prospectivos randomizados amplios sobre las diferentes opciones de tratamiento,y la evidencia para muchas combinaciones es de baja calidad**[78],** pero sin tratamiento el pronóstico del RAMAc es muy pobre. Futuros estudios en los que se compare como estándar el tratamiento PE + IGEV ofrecerán más datos. Hoy día el tratamiento de elección pasa por PE+IGEV asociando o no cualquiera de los otros fármacos en función del cuadro clínico, la severidad, la cronicidad y la respuesta **[77] [78].**

Durante el tratamiento antirrechazo, se aconseja profilaxis contra las infecciones oportunistas (CMV, *Pneumocistys jirovecii*, candidiasis, etc.). A modo orientativo, es oportuno no iniciar un tratamiento antirrechazo, o suspender uno ya iniciado si: (1) La biopsia muestra datos de injerto no viable (múltiples infartos, etc.); (2) Existe área fotopénica en los estudios isotópicos; (3) Infección no controlada; (4) Inmunosupresión acumulada en exceso.

Nefrotoxicidad por ciclosporina/Tacrolimus

El tratamiento consiste en reducir la dosis o conversión a otro inmunosupresor si es posible, especialmente en pacientes de riesgo (donantes marginales, TIF prolongados, etc.). Si se produce un síndrome urémico hemolítico (descartando RAMAc), es necesario suspender el fármaco, incrementando la inmunosupresión con otras drogas para evitar el desarrollo de un rechazo. No hay evidencia clara de agentes nefroprotectores específicos eficaces, más allá del control de la TA y evitar otros nefrotóxicos.

Otras complicaciones médicas en el periodo

Otras complicaciones médicas aparecidas en los 3 primeros meses del trasplante pueden clasificarse en: infecciosas, cardio-vasculares, digestivas y hematológicas, y se resumen en la **(Tabla 9) y (Tabla 10).**

Tabla 9: Otras complicaciones médicas en el periodo precoz postrasplante

Categoría Principal	Complicación Específica	Comentario (Incidencia, Factores de Riesgo Clave, Notas Diagnósticas/Gravedad)	Prevención/Tratamiento (Estrategias Clave, Fármacos de elección)
Cardiovasculares	Infarto Agudo de Miocardio (IAM)	Incidencia variable (1-5%). Mayor riesgo en diabéticos, enfermedad coronaria previa, edad avanzada. Contribuye significativamente a la mortalidad precoz.	Optimización de factores de riesgo cardiovascular pre y postrasplante. Evitar hipotensión/HTA severa, hipoxemia. Profilaxis con AAS y estatinas según riesgo individual; β-bloqueantes si indicación cardiológica. Manejo según guías estándar de IAM, considerar interacciones farmacológicas.
	Insuficiencia Cardíaca (IC)	Descompensación frecuente por sobrecarga hídrica, HTA, isquemia, arritmias, anemia severa. Especial atención en pacientes con disfunción ventricular previa.	Manejo cuidadoso de fluidos. Control estricto de TA. Corrección de anemia. Diuréticos, IECA/ARA-II (con cautela por función renal y K^+), β-bloqueantes según etiología y función ventricular. Considerar ultrafiltración/diálisis si refractaria.
	Fibrilación Auricular (FA)	Incidencia 5-15% postoperatoria. Factores: edad, IC, valvulopatía, cirugía, sepsis, alteraciones electrolíticas, hipertiroidismo subclínico.	Control de frecuencia vs. ritmo según estabilidad y cronicidad. Amiodarona (cuidado con toxicidad tiroidea/pulmonar e interacciones con ICN), β-bloqueantes. Anticoagulación según CHA_2DS_2-VASc y riesgo de sangrado (DOACs vs. warfarina, ajustar dosis por función renal).
	Enfermedad Tromboembólica Venosa (TVP/TEP)	Incidencia 1-10%. Factores: cirugía prolongada, inmovilización, obesidad, edad, historia de TVP/TEP, síndrome nefrótico previo, uso de inhibidores de mTOR (sirolimus/everolimus).	Profilaxis farmacológica (HBPM, HNF) en pacientes de alto riesgo. Deambulación precoz. Diagnóstico con Eco-Doppler/AngioTAC. Anticoagulación terapéutica (HBPM puente a DOACs/warfarina), considerar duración y función renal.
	Hipertensión Arterial (HTA)	Muy prevalente. Multifactorial: ICN, esteroides, riñón nativo, retención de sodio, dolor, activación del SRAA.	Monitorización y tratamiento precoz. IECA/ARA-II (monitorizar K^+ y creatinina), calcioantagonistas (pueden aumentar niveles de ICN), β-bloqueantes. Ajustar inmunosupresión si es posible.
	Arritmias (distintas a FA)	Bradicardias, taquicardias supraventriculares. Relacionadas con alteraciones electrolíticas (K^+, Mg	
Hematológicas	Anemia	Multifactorial: Pérdida sanguínea perioperatoria, supresión medular (fármacos como MMF, AZT, valganciclovir; infecciones como Parvovirus B19), déficit de hierro, inflamación crónica, hemólisis, hipoerPUEStismo (disfunción del injerto)	Estudio etiológico. Suplementos de hierro, agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) si indicado y otras causas descartadas/corregidas. Ajuste de fármacos mielosupresores.
	Leucopenia	Frecuente. Causas: Fármacos (MMF, valganciclovir/ganciclovir, sirolimus/everolimus, TMP-SMX, AZT, alemtuzumab), infecciones virales (CMV, EBV, hepatitis).	Monitorización regular. Reducción/suspensión del fármaco implicado. Considerar G-CSF si severa (<1000-1500 neutrófilos/μL) o sintomática. Descartar/tratar infección
	Trombocitopenia	Causas: Fármacos (valganciclovir, HBPM/heparina -TIH-, quinina, TMP-SMX, ICN), infecciones virales, secuestro esplénico, microangiopatía trombótica (MAT/SHU-PTT), consumo (sepsis, CID)	Identificar y tratar la causa. Suspender/modificar fármacos. Transfusión de plaquetas si sangrado activo o trombocitopenia muy severa (<10-20,000/μL) y alto riesgo."

Tabla 10: Otras complicaciones médicas en el periodo precoz postrasplante

Categoría Principal	Complicación Específica	Comentario (Incidencia, Factores de Riesgo Clave, Notas Diagnósticas/Gravedad)	Prevención/Tratamiento (Estrategias Clave, Fármacos de elección)
Digestivas	Hemorragia Digestiva (Alta/Baja)	Incidencia ha disminuido (1-5%) con profilaxis. Causas: úlcera de estrés, gastritis/esofagitis (AINES, esteroides), infecciosa (CMV, HSV, Candida), angiodisplasia.	Profilaxis con IBP/anti-H2 en pacientes de riesgo. Endoscopia diagnóstica/terapéutica. Suspender/reducir gastrolesivos. Tratar causa infecciosa si identificada.
	Diarrea	Muy frecuente. Causas: infecciosa (C. difficile, Norovirus, Rotavirus, CMV), farmacológica (MMF, ICN, antibióticos), impactación fecal.	Estudio etiológico (coprocultivos, toxina C. difficile, Ag virales, biopsia). Hidratación. Ajuste/suspensión de fármacos implicados. Tratamiento antibiótico si infección.
	Náuseas/Vómitos	Multifactorial: fármacos (MMF, ICN, antibióticos, opioides), gastroparesia (diabéticos), infecciones, alteraciones metabólicas.	Antieméticos (ondansetrón, metoclopramida -cuidado con efectos extrapiramidales-). Fraccionar comidas. Ajuste de medicación.
	Íleo Paralítico/ Pseudoobstrucción	Postoperatorio, opioides, alteraciones electrolíticas, fármacos anticolinérgicos, infección intraabdominal.	Ayuno, sonda nasogástrica si precisa, corrección de electrolitos, procinéticos (con cautela). Descartar obstrucción mecánica.
	Pancreatitis Aguda	Incidencia baja (1-3%). Causas: fármacos (azatioprina, esteroides, ICN, diuréticos), hipertrigliceridemia, biliar, CMV, alcohol.	Diagnóstico con amilasa/lipasa y pruebas de imagen. Ayuno, fluidoterapia, analgesia. Suspender fármacos sospechosos. Tratamiento de la causa.
	Colecistitis Aguda	Incidencia similar a población general, pero puede ser más grave. Mayor riesgo en colelitiasis previa.	Diagnóstico precoz (ecografía/TAC). Antibióticos, colecistostomía percutánea o colecistectomía según gravedad y estabilidad del paciente.
	Diverticulitis Aguda	Mayor riesgo de complicaciones (perforación, absceso) en inmunosuprimidos. Síntomas pueden ser atípicos.	Diagnóstico con TAC. Tratamiento conservador (antibióticos) en casos leves-moderados. Cirugía en complicaciones o falta de respuesta. Evitar enemas/colonoscopias en fase aguda.

Mortalidad en este periodo

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

Mortalidad postoperatoria

Según datos del OPTN/SRTR **[5]**,el riesgo ajustado de mortalidad en los primeros tres meses postrasplante supera la mortalidad del paciente que permanece en lista de espera (diálisis), ampliándose el periodo de mayor riesgo relativo en el caso de receptores más añosos o con mayor comorbilidad. Esto refleja en gran parte el riesgo y las secuelas asociadas al perioperatorio. Para maximizar la supervivencia en este periodo es necesario una correcta evaluación y preparación del candidato en lista de espera, identificar a los pacientes de riesgo, establecer pautas individualizadas de inmunosupresión, especialmente en los pacientes con riesgo de disfunción precoz del injerto y anticiparse en la detección de complicaciones médicas e infecciosas.

Mortalidad tras el alta y 3 meses

En la actualidad la probabilidad de supervivencia no ajustada a los tres meses de un primer trasplante de donante de cadáver es de aproximadamente 98% o superior en datos recientes **[5]**, aunque las cifras exactas varían según el registro y el año. Los pacientes con comorbilidad asociada (especialmente enfermedad cardiovascular previa y diabetes) **[82]**, aquéllos con mayor tiempo en diálisis y los pacientes con función subóptima del injerto presentan mayor riesgo de mortalidad por complicaciones médicas. En relación con estos factores, se han elaborado índices de comorbilidad que contribuyen a estratificar el riesgo de mortalidad del paciente tras el alta hospitalaria.

En este periodo se precisa un seguimiento ambulatorio estrecho para detectar de forma precoz disfunciones del injerto, pero también posibles efectos adversos relacionados con la propia medicación, aparición de infecciones de la comunidad o por gérmenes oportunistas e instaurar medidas para incidir en los factores de riesgo cardiovascular. El trasplante preemptivo o anticipado (antes de iniciar diálisis) sigue siendo bajo (aprox. 18% en EEUU), y estudios recientes no muestran beneficio en mortalidad al realizarlo con eGFR > 15-20 ml/min/1.73m² frente a realizarlo más cerca del inicio de diálisis **[83].**

Referencias bibliográficas

1. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. N Engl J Med. 1994 Aug 11; 331(6): 365-76.

2. Andre M, Huang E, Everly M, Bunnapradist S. The UNOS Renal Transplant Registry: Review of the Last Decade. Clin Transpl. 2014: 1-12.

3. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. J Am Soc Nephrol. 1998 Nov; 9(11): 2135-41.

4. Shi B, Ying T, Chadban SJ. Survival after kidney transplantation compared with ongoing dialysis for people over 70 years of age: A matched-pair analysis. Am J Transplant. 2023 Oct; 23(10): 1551-1560.

5. OPTN/SRTR 2023 Annual Data Report: Kidney. Am J Transplant. 2025 Feb; 25(2S1): S22-S137.,

6. Lentine KL, Smith JM, Lyden GR, Miller JM, Dolan TG, Bradbrook K, Larkin L, Temple K, Handarova DK, Weiss S, Israni AK, Snyder JJ. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Kidney. Am J Transplant. 2024 Feb; 24(2S1): S19-S118. doi: 10.1016/j.ajt.2024.01.012. PMID: 38431360.

7. US Renal Data System, USRDS 2011 Annual Data Report.

8. Moreso F, Alonso A, Gentil MA, et al. Spanish Late Allograft Dysfunction Study Group. Improvement in late renal allograft survival between. in Spain: results from a multicentre study. Transpl Int 2010; 23 (9): 907-913.

9. Hart A, Lentine KL, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Kidney. Am J Transplant. 2021 Feb; 21 Suppl 2: 21-137.

10. Nankivell BJ, Kuypers DRJ. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. Lancet 2011; 378: 1428-37.

11. Renders L, Heemann U. Chronic renal allograft damage after transplantation: what are the reasons, what can we do?. Curr Opin Organ transplant 2012; 17: 634-9.

12. Moreso F, Hernandez D. Has the survival of the graft improved after renal transplantation in the era of modern immunosuppression?.Nefrología 2013; 33: 14-26.

13. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. Lancet 2004; 364: 1814-27.

14. Siedleckia A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. Am J Transplant 2011; 11: 2279-96.;

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

16. Rodrigo E, Ruiz JC, Piñera C et al. Creatinine Reduction Ratio on Post-Transplant Day Two as Criterion in Defining Delayed Graft Function. Am J Transplant 2004; 4: 1163-69.

17. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 2995-3003.

18. Risk factors for delayed graft function in patients with kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2025 Mar; 15(3): e087128.

19. Saidi RF, Elias N, Kawai T, et al. Outcome of kidney transplantation using expanded criteria donors and donation after cardiac death kidneys: realities and costs. Am J Transplant 2007; 7: 2769.

20. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr, et al. Association between delayed graft function and allograft and patient survival a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24: 1039-47.

21. Irish WD, Ilsley JN, Schnitzler MA, et al. A Risk Prediction Model for Delayed Graft Function in the Current Era of Deceased Donor Renal Transplantation. Am J Transplant 2010; 10: 2279-86.

22. Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG et al. IL-18 and Urinary NGAL Predict Dialysis and Graft Recovery after Kidney Transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 21: 189-97.

23. Schröppel B, Heeger PS, Thiessen-Philbrook H, et al. Donor urinary C5a levels independently correlate with posttransplant delayed graft function. Transplantation 2019; 103: e29–e35.

24. Budhiraja P, Reddy KS, Butterfield RJ. Duration of delayed graft function and its impact on graft outcomes in deceased donor kidney transplantation. BMC Nephrol. 2022; 23(1): 154. 10.1186/s12882-022-02777-9.

25. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. N Engl J Med 2010; 363: 1451.

26. Wood KJ, Goto R. Mechanisms of Rejection: Current Perspectives. Transplantation 2012; 93: 1-10.

27. Blume OR, Yost SE, Kaplan B. Antibody-Mediated Rejection: Pathogenesis, Prevention, Treatment, and Outcomes. J Transplant 2012; 2012: 201754.

28. Puttarajappa Ch, Shapiro R, Tan HP. Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: A Review. J Transplant 2012; 2012: 193724.

29. Terasaki P, Mizutani K. Antibody mediated rejection: update. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 400-3.

30. Nankivell BJ, Alexander SI. N Engl J Med 2010; 363: 1451.

31. Wood KJ, Goto R. Transplantation 2012; 93: 1-10.

32. Blume OR, Yost SE, Kaplan B. J Transplant 2012; 2012: 201754.

33. Haas M, Sis B, Racusen LC et al. Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of c4d negative Antibody Mediated Rejection and Antibody-Associated Arterial Lessions. Am J Transplant 2014; 14: 272-283.

34. Haas M, Loupy A, Lefaucher C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report. Am J Transplant 2018; 18: 293-307.

35. Reference Guide to the Banff Classification – Banff Foundation for Allograft Pathology. Accessed 2025.

36. Loupy A, Haas M, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I). Am J Transplant. 2020 Sep; 20(9): 2318-2331.

37. The Banff 2022 Kidney Meeting Work Plan. PMC. 2024 May.

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

39. Lefaucher C,Viglietti D, Bentlejewski C, et al. IgG donor-especific Anti-Human HLA Antibody subclasses and Kidney Allograft Antibody-mediated Injury. J Am Soc Nephrol 2016; 27(1): 293.

40. Ott U, Gerth J, Gröell HJ, et al. Cholesterol embolization in a renal graft. Clin Transplant 2008; 22: 677-80.

41. Kujovich JL. Thrombofilia and thrombotic problems in renal transplant patients. Transplantation 2004; 77: 959.

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

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

44. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL. The natural history of chronic allograft nephropathy. N Engl J Med 2003; 349: 2326-33.

45. Casey MJ, Meier-Kriesche HU. Calcineurin inhibitors in kidney transplantation: friend or foe?. Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20: 610-5.

46. Farouk SS, Rein JL. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity-What the FK? Adv Chronic Kidney Dis. 2020 Jan; 27(1): 56-66. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.006.

47. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, et al. Identifying Specific Causes of Kidney Allograft Loss. Am J Transplant 2009; 9: 527-35.

48. Gaston R. Our evolving understanding of late kidney allograft failure. Curr Opin Organ Transplant 2011; 16: 594-9.

49. Portolés JM, Pérez-Sáez MJ, López-Sánchez P, et al. Kidney transplant from controlled donors following circulatory death: Results from the GEODAS-3 multicentre study. Nefrologia (Engl Ed). 2019 Mar-Apr; 39(2): 151-159.

50. Mengel M, Loupy A, Haas M, et al Banff 2019 Meeting Report: Molecular diagnostics. Am J Transplant. 2020 Sep; 20(9): 2305-2317.

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

52. Loupy A, Haas M, Solez K, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report. Am J Transplant 2017; 17(1): 28-41.

53. Solez K, Axelsen RR, Benediktsson H et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. Kidney Int 1993; 44: 411-22.

54. Solez K, Colvin RB, Racusen LC et al. Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Update and Future Directions. Am J Transplant 2008; 8: 753-60.

55. Loupy A, Mengel M, Haas M. Thirty years of the International Banff Classification. Kidney Int. 2022 Apr; 101(4): 678-691.

56. Snanoudj R, Royal V, Elie V et al. Specificity of Histologycal Markers of Long-Term CNI Nephrotoxicity in Kidney Transplant Recipients Under Low-Dose Cyclosporine Therapy. Am J Transplant 2011; 11: 2635-2646.

57. Mengel M, Sis B, Haas M. Am J Transplant 2012; 12: 563-70.

58. Satoskar AR, Pelletier R, Adams P et al. De novo Thrombotic Microangiopathy in Renal Allograft Biopsies—Role of Antibody-Mediated Rejection. Am J Transplant 2010; 10: 1804-11.

59. Haas M. The Revised (2013) Banff Classification for Antibody-Mediated Rejection of Renal Allografts: Update, Difficulties, and Future Considerations Am J Transplant 2016; 16: 1352-1357.

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

61. Nankivell B, D, Shingde M, Keung K et al. The causes, significance and consequences of inflammatory fibrosis in kidney transplantation: the Banff i-IFTA esion. Am J transplant 2018; feb 18 (2): 364-376.

62. Loupy A, Haas M, et al. Am J Transplant. 2020 Sep; 20(9): 2318-2331.

63. Satoskar AR, Pelletier R, Adams P et al. Am J Transplant 2010; 10: 1804-11.

64. Snanoudj R, Royal V, Elie V et al. Am J Transplant 2011; 11: 2635-2646.

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

66. Seron D, Moreso F. Protocol biopsies in renal transplantation: Prognostic value of structural monitoring. Kidney Int 2007; 72: 690-7.

67. Haas, Montgomery RA, Segev LG et al. Subclinical Acute Antibody-Mediated Rejection in Positive Crossmatch Renal Allografts. Am J Transplant 2007; 7: 576-85.

68. Loupy A, Vernerey D, Tinel C, et al. Subclinical Rejection Phenotypes at 1 Year post-Transplant and Outcome of Kidney Allografts. J Am Soc Nephrol 2015; 26: doi: 10.1681/ASN.2014040399.

69. Hanssen O, Weekers L, Lovinfosse P, et al. Diagnostic yield of 18F-FDG PET/CT imaging and urinary CXCL9/creatinine levels in kidney allograft subclinical rejection. Am J Transplant. 2020 May; 20(5): 1402-1409.

70. Blood Gene Signature as a Biomarker for Subclinical Kidney Allograft Rejection. PubMed. 2024 Jun.

71. Non-Invasive Biomarkers for Early Diagnosis of Kidney Allograft Dysfunction. MDPI. 2024 Feb.

72. A 2020 Banff Antibody Mediated Injury Working Group examination. ResearchGate. 2021 Jan.

73. Webster AC, Wu S, Tallapragada K, et al. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients Cochrane Database Syst Rev. 2017; 7: CD004756.

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

75. Singh N, Pirsch J, Samaniego M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. Transplant Rev (Orlando) 2009; 23 (1): 34-46.

76. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The Treatment of Acute Antibody Rejection in Kidney Transplant Recipient-A Systematic Review. Transplantation 2012; 94: 775-83.

77. New treatment for antibody-mediated rejection: interleukin-6 inhibitors. Clin Transplant Res. 2024 Mar.

78. Treatment of Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant – Conquest Health. 2024 Jul.

79. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. Transplantation 2012; 94: 775-83.

80. New treatment for antibody-mediated rejection: interleukin-6 inhibitors. Clin Transplant Res. 2024 Mar.

81. Flechner SM, Fatica R, Askar M, et al. The Role of Proteasome Inhibition With Bortezomib. Transplantation 2010; 90: 1486-1492.

82. From Risk Assessment to Management: Cardiovascular Complications. PubMed Central. 2024 Mar.

83. Early Pre-Emptive Kidney Transplant Does Not Offer Any Mortality Benefits. PubMed. 2024 Mar.

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/complicaciones-medicas-precoces-del-trasplante-renal/