



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**FACTORES ASOCIADOS A RECHAZO DE INJERTO EN PACIENTES
TRASPLANTADOS RENALES EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE LIMA.**

**FACTORS ASSOCIATED WITH GRAFT REJECTION IN RENAL
TRANSPLANT PATIENTS IN A PUBLIC HOSPITAL IN LIMA.**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

AUTOR

VANESSA ZANDRA MAMANI HUANACUNI

ASESOR

REYNER FELIX LOZA MUNARRIZ

LIMA - PERÚ

2022

FACTORES ASOCIADOS A RECHAZO DE INJERTO EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE LIMA.

INFORME DE ORIGINALIDAD

13%

INDICE DE SIMILITUD

13%

FUENTES DE INTERNET

3%

PUBLICACIONES

0%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	5%
2	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	3%
3	www.redalyc.org Fuente de Internet	1%
4	revistanefrologia.org Fuente de Internet	1%
5	www.revistanefrologia.org Fuente de Internet	1%
6	docplayer.es Fuente de Internet	1%
7	roderic.uv.es Fuente de Internet	1%
8	dspace.uib.es Fuente de Internet	<1%

9 sovety.pp.ua <1 %
Fuente de Internet

10 www.science.gov <1 %
Fuente de Internet

11 podcasts.google.com <1 %
Fuente de Internet

12 www.diabetesal instante.com <1 %
Fuente de Internet

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado

RESUMEN

El trasplante de riñón es uno de los tratamientos de terapia de reemplazo renal para pacientes con enfermedad renal crónica en etapa terminal, siendo el rechazo del aloinjerto como una de las principales etiologías de pérdida del trasplante renal. Del mismo modo, hay factores asociados que van a influir en el rechazo y supervivencia del injerto, como las características del donante y del receptor: edad, género, raza y la compatibilidad inmunológica; tipo de trasplante: vivo o cadavérico; parámetros peri y post operatorios como el tiempo de isquemia fría y caliente, el tratamiento inmunosupresor y la adherencia al mismo. **Objetivo:** Evaluar factores asociados a rechazo de injerto agudo y/o crónico en pacientes trasplantados renales atendidos en el Hospital Cayetano Heredia. **Materiales y métodos:** Se trata de un estudio observacional, tipo longitudinal retrospectivo. Se incluirán pacientes post trasplantados renales, del Hospital Cayetano Heredia, quienes hayan tenido biopsia del injerto y evaluación histológica mediante microscopía electrónica en el laboratorio de Anatomía Patológica. En cuanto a las variables del presente estudio serán recopiladas de la historia clínica. En el análisis estadístico se investigará los factores determinantes al rechazo del aloinjerto a través del análisis multivariado acomodado por potenciales confusores. El apoyo estadístico será a través de los programas Excel y STATA.

PALABRAS CLAVE: Trasplante, Trasplante de Riñón, Rechazo de Injerto

INTRODUCCIÓN

El trasplante de riñón es uno de los tratamientos de terapia de reemplazo renal para pacientes con enfermedad renal crónica en etapa terminal. Se ha logrado evidenciar que este tipo de terapia mejora la calidad de vida de los pacientes, acrecentando la esperanza de vida en comparación a otras terapias de reemplazo renal como la diálisis y reduce los costos de atención a largo plazo. En los avances de las terapias inmunosupresoras fueron mejorando significativamente la supervivencia del injerto renal, desde un 70% al comienzo de la década de los noventas, hasta el 90% en la actualidad en el 1er año; sin embargo, entre el 50 al 80% de los trasplantados renales cursan con la pérdida del injerto dentro de los 10 primeros años (1, 2).

El rechazo del aloinjerto es una de las principales etiologías de la pérdida del riñón trasplantado; este es una inflamación que genera cambios patológicos específicos en el aloinjerto. El riñón del donante va a actuar como un aloantígeno, que el sistema inmunitario del receptor va a reconocer como no propio, causando una respuesta inmunitaria en el receptor contra el injerto, la cual puede destruir el injerto si no se controla. A lo largo de los años, se ha logrado ver que múltiples factores van a influir en el rechazo y supervivencia del injerto, como las características del donante y del receptor: edad, género, raza y la compatibilidad inmunológica; tipo de trasplante: vivo o cadavérico; parámetros peri y post operatorios como el tiempo de isquemia fría y caliente, el tratamiento inmunosupresor y la adherencia al mismo. La identificación de estos factores es de gran importancia sobre la reducción del riesgo de rechazo de aloinjerto (2).

Bajo este panorama, la biopsia del riñón trasplantado cumple un papel definitivo para dilucidar las posibles causas del rechazo del aloinjerto. Clínicamente, puede ser silenciosa, detectable en la biopsia de protocolo, o presentar manifestaciones

evidentes, que incluyen proteinuria hasta el rango nefrótico, hipertensión y la disminución de la tasa de filtración glomerular (3, 4). En la clasificación Banff del 2015 (Anexo 2), las características ultraestructurales son parte integral del diagnóstico, siendo la característica patológica distintiva la reduplicación de la membrana basal glomerular por microscopía electrónica en ausencia de depósitos de inmunocomplejos (5). Para el análisis de estas biopsias, se conoce que la microscopía electrónica de transmisión (MET) es una técnica ideal, esta puede detectar enfermedades glomerulares recurrentes y de novo en etapas tempranas, en particular para glomeruloesclerosis focal y segmentaria y microangiopatía trombótica (6). El estudio realizado por Rigo D. et al., en Argentina, se observó que de 48 biopsias analizadas bajo microscopía electrónica, se diagnosticó la presencia de cambios asociados a glomerulopatía del trasplante (GT) en el 23% de los pacientes, mientras que el microscopio óptico no fue útil en el diagnóstico de dicha patología del injerto (7).

Según la literatura, el estudio realizado por Ghoneim MA et al., en Egipto, encontró que de un total de 1967 paciente con trasplante renal, la supervivencia global de los injertos fue del 86,7% a los 5 años y 65,5% a los 10 años, siendo los factores que tuvieron un impacto negativo sobre la perduración del injerto: como la edad del donante, las consideraciones genéticas, el tipo de inmunosupresión primaria, la frecuencia de episodios de rechazo agudo y la dosis total de esteroides durante los primeros 3 meses después del trasplante (8). A nivel de Latinoamérica, en el estudio realizado por Cubillos Gutiérrez J et al., en Colombia, en 160 pacientes trasplantados, se observó una incidencia de fracaso del 20%, siendo la edad mayor de 60 años (OR: 2,3), tiempo de isquemia fría mayor de 13 h (OR: 2), edad del

donante mayor a 50 años (OR: 2,8) las probables etiologías de perder el riñón trasplantado (9).

Con respecto a la frecuencia de hallazgos histopatológicos en el rechazo del trasplante renal, el estudio realizado por Abbas Ali et al., en Irakú, de una población de 431 pacientes pos trasplantados en quienes contaban con biopsia, se encontró que la tasa de fracaso estimadas para todas las causas, fue de 6,0% a 1 año y del 18,1% a los 5 años tras el injerto, siendo las glomerulopatías más frecuentes: rechazo mediado por células T (RMTC) agudo con un 25.5%, lesión tubular aguda (ATI) con un 15.1% y fibrosis intersticial/atrofia tubular (IF/TA) con un 13.2% (10). En la región de Latinoamérica, el estudio de Montero Cetina J. et al., realizado en Colombia, mostró que de un total de 114 pacientes trasplantados, 89 no presentaron disfunción del injerto renal, en comparación con 25 pacientes con pérdida de más de 5 ml/min TFG medida; además, se encontró que la presencia de inflamación intersticial (OR=2,11; IC95%: 1,13-3,95) y capilaritis (OR=7,12; IC95%:1,57-32,27) conllevaron a variables individuales asociadas a disfunción del injerto de riñón 12 meses pos trasplante renal (11).

En el Perú no hay reportes publicados donde se evidencie los factores asociados al rechazo del aloinjerto en pacientes con trasplante renal, así como la frecuencia de hallazgos ultraestructurales y las diferentes GT en estos pacientes. Dada la importancia de conocer esta información para la prevención y manejo del rechazo de aloinjerto, se planteó realizar este estudio con el objetivo principal de evaluar los factores asociados a rechazo de injerto en pacientes trasplantados renales atendidos en el Hospital Cayetano Heredia, del mismo modo se evaluará la frecuencia y el tipo de rechazo, y las características histológicas ultra estructurales de las biopsias renales.

OBJETIVOS

GENERAL

1. Evaluar los factores asociados a rechazo de injerto agudo y/o crónico en pacientes trasplantados renales atendidos en el Hospital Cayetano Heredia.

ESPECÍFICOS

1. Evaluar la frecuencia de rechazo de aloinjerto, y tipo, en pacientes trasplantados renales atendidos en el Hospital Cayetano Heredia.
2. Describir las características histológicas ultra estructurales de las biopsias renales de pacientes trasplantados renales atendidos en el Hospital Cayetano Heredia.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio analítico observacional, tipo longitudinal retrospectivo.

POBLACIÓN

Pacientes post trasplantados renales, del Hospital Cayetano Heredia, quienes hayan tenido biopsia del injerto y evaluación histológica mediante microscopía electrónica en el laboratorio de Anatomía Patológica entre julio 2007 a julio 2022.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes post trasplantados renales del Hospital Cayetano Heredia quienes hayan sido sometidos a biopsia del injerto durante el periodo de estudio.
- Pacientes cuyas muestras histológicas hayan sido evaluadas mediante microscopía electrónica y que tenga la clasificación de BANFF 2015 para rechazo agudo y crónico.
- Pacientes mayores de 18 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes trasplantados en otro centro
- Pacientes con gestación en curso al momento de la toma de biopsia.
- Pacientes con comorbilidades sistémicas que interfieran con los hallazgos histológicos (enfermedades autoinmunes: Lupus, Artritis reumatoides, vasculitis, etc.).
- Pacientes con re-trasplante renal (antecedente de rechazo previo con pérdida de injerto).
- Pacientes que hayan tenido episodios de rechazo por traumatismos (accidentes, contusiones, etc.).

MUESTRA

Según datos históricos del hospital Cayetano Heredia, en el 2007 se realizó el 1er trasplante renal y para el 2017 se habían realizado 100 trasplantes renales en la institución (entre niños y adultos).

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó un muestreo aleatorio simple, tomando como referencia 100 trasplantes renales en el Hospital Cayetano Heredia, se estimó una proporción esperada de rechazo renal del 66.7% de acuerdo a lo reportado por Herrera y col. (12), A través del programa estadístico EPIDAT 4.2 se calculó el tamaño muestral de 78 pacientes con un efecto del diseño de 1.0 y nivel de confianza del 95%.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLES (Ver ANEXO 1): se describen las variables y sus definiciones operacionales.

SOCIODEMOGRÁFICAS

- Sexo
- Edad del receptor del injerto (al momento del trasplante)
- Edad del donante del injerto (al momento del trasplante)
- Nivel educativo del receptor del injerto (años formales de educación de 0 a 20).
- Estado civil del receptor del injerto
- Actividad laboral del receptor del injerto

CLINICO-EPIDEMIOLOGICAS

- Comorbilidades del receptor del injerto.
- Tiempo de trasplante.
- Brecha de edad entre el receptor y el donador al momento del trasplante.
- Tipo de donante (vivo - cadavérico)
- Tipo de inducción farmacológica para el trasplante
- Identidad el HLA (tipo 1 o tipos 2).
- Rechazo de injerto (CLASIFICACIÓN BANFF 2015, **ver ANEXO 2**)
- Medicamentos inmunosupresores utilizados para mantener el injerto.
- Terapia concomitante a la inmunosupresora
- Adherencia al tratamiento ([escala de Morisky](#), **ver ANEXO 3**).
- Patrones ultra estructurales en la histología

PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

RECOLECCIÓN DE DATOS

Este estudio se desarrollará en el Hospital Cayetano Heredia, una vez cumplidas las regulaciones institucionales de dicha Institución y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, la investigadora principal del estudio inicialmente identificará las historias clínicas de los pacientes con trasplante de riñón desde el 2007 hasta el 2022 y seleccionará las que cumplan con los criterios de inclusión del estudio.

Una vez identificadas las historias clínicas de pacientes con trasplante de riñón que participarán en el estudio, se procederá a recolectar los datos concernientes a las variables: sociodemográficas, clínico-epidemiológicas, al igual que histológicas (informe de biopsias) y de adherencia al tratamiento según la escala de Morisky (13) que son evaluados habitualmente como parte del protocolo de manejo y seguimiento del paciente post trasplantado renal en la institución (**ver ANEXO 1**). Las mismas que se documentarán en un formulario electrónico encriptado y codificado al cual solo tendrá acceso la investigadora principal.

Se estima que el tiempo promedio de revisión de historia clínica, informe de anatomía patológica y llenado del formulario electrónico tomará entre 20 - 30 minutos por historia clínica.

ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

Este protocolo será sujeto a evaluación por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y también por el Hospital Cayetano Heredia, para lo cual se continuará con las recomendaciones proporcionadas de dichos establecimientos; posteriormente de ser aprobado, se comenzará con el mismo.

Para asegurar la confidencialidad de la información recopilada, ésta misma (e identificación de los participantes) será codificada por números correlativos desde 001 en adelante. Del mismo modo se encriptará en la base de datos, exclusivamente la investigadora principal podrá obtener estos registros.

PLAN DE ANÁLISIS

Luego de haber recopilado los datos, se realizará el análisis estadístico. Sobre las variables numéricas se empleará la media o mediana, además del tipo de distribución de éstas; y en cuanto a las variables dicotómicas/politómicas se empleará la incidencia/prevalencia absoluta y relativa. Asimismo, en las variables categóricas se empleará la prueba de chi-cuadrado o de Fisher en caso que no se realice uno de los supuestos, y en las variables numéricas se usará prueba de Pearson o Spearman sujetándose a la distribución.

En general se instaurará significancia estadística con valor de $p < 0,05$ y también intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). Igualmente, se llevará a cabo un acomodamiento de covariables en potenciales factores de confusión a través de la regresión logística.

Se manejará con el programa estadístico STATA v15® y además soporte informático Microsoft Office Excel 2016®.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Naik RH, Shawar SH. Renal Transplantation Rejection. [Updated 2022 May 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
2. Oweira H, Ramouz A, Ghamarnejad O, Khajeh E, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Nikbakhsh R, et al. Risk Factors of Rejection in Renal Transplant Recipients: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2022 Mar 3 [cited 2022 May 19];11(5):1392
3. [Edward J Filippone](#) , [Peter A McCue](#) , [John L Farber](#) . Transplant glomerulopathy. *Mod Pathol*. 2018;31(2):235-252.
4. Filippone EJ, Farber JL . The specificity of acute and chronic microvascular alterations in renal allografts. *Clin Transplant* 2013;27:790–798.
5. [Loupy A](#) , [Haas M](#) , [Solez K](#) , [Racusen L](#) , [Glotz D](#) , [Seron D](#) , et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am J Transplant*. 2017;17(1):28-41.
6. Inkson, B J. *Materials Characterization Using Nondestructive Evaluation (NDE) Methods // Scanning electron microscopy (SEM) and transmission electron microscopy (TEM) for materials characterization*. *ScienceDirect*. 2016; 1(2)17–43.
7. D , [Barrón M B](#) , [Martinatto C](#) , [Mukdsi J](#) , [Orías M](#) , [Novoa P](#). Electron microscopy contribution to diagnosing transplant glomerulopathy: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2014;46(9):2975-80
8. Ghoneim MA, Bakr MA, Refaie AF, Akl AI, Shokeir AA, Shehab El-Dein AB, et al. Factors Affecting Graft Survival among Patients Receiving Kidneys from Live Donors: A Single-Center Experience [Internet]. *BioMed Research International*. 2013.
9. Cubillos Gutiérrez J, Sandoval Riveros CL, Andrade Cerquera E, Hermida Gutiérrez NH. Causas que contribuyen a la pérdida del trasplante renal de donante cadavérico en la Fundación Surcolombiana de Trasplantes. Febrero 2007 a noviembre de 2012, Neiva, Colombia. *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2014 Apr;42(2):83–9.
10. Ali AA, Almukhtar SE, Abd KH, Saleem ZSM, Sharif DA, Hughson MD. The causes and frequency of kidney allograft failure in a low-resource setting: observational data from Iraqi Kurdistan. *BMC Nephrology*. 2021 Aug 7;22(1).
11. Montero Cetina JC, Yomayusa González N, Ibanez M, Acevedo Velasco AD. Hallazgos histológicos en biopsia por protocolo asociados con reducción en función renal 12 meses postrasplante, en receptores de trasplante renal con bajo riesgo inmunológico, recibiendo inducción con basiliximab. *Revista Colombiana de Nefrología*. 2019 Nov 22;6(2):87–94.
12. Herrera Cruz N, Pérez Escobar MM, Guerrero Rodríguez MA. Rechazo agudo: Estudio de un quinquenio. *Revista Archivo Médico de Camagüey*. 2006;10(3):92–105.
13. Chaves Torres NM, Echeverri Sarmiento JE, Ballesteros DA, Quijano Rodríguez J, Camacho D. VALIDACIÓN DE LA ESCALA DE MORISKY DE 8 ÍTEMS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. *Revista Med*. 2016 ;24(2):23–32.

PRESUPUESTO

RECURSOS MATERIALES	Unidades	Costo por unidad	Costo total
Materiales de escritorio			
Lapiceros	20	S/. 0.50	S/. 10.00
Engrapador	2	S/. 20.00	S/. 40.00
Perforador	2	S/. 20.00	S/. 40.00
Grapas (caja)	2	S/. 30.00	S/. 60.00
Clips (caja)	10	S/. 10.00	S/. 100.00
Sub - Total:			S/. 250.00
SERVICIOS (durante los 12 meses de duración del estudio)	Unidades	Costo por unidad	Costo total
Fotocopias	200	S/. 0.50	S/. 100.00
Personal de estudio (enroladores)	3	S/. 500	S/. 1500.00
Sub -Total:			S/. 1600.00
TOTAL (en nuevos soles)			S/. 1850.00

CRONOGRAMA ACTIVIDADES	DURACIÓN 09 MESES: JULIO 2022 A MARZO 2023					
	JULIO AGOSTO	SEPTIEMBRE DICIEMBRE		ENERO	FEBRERO	MARZO
Revisión bibliográfica						
Construcción del proyecto de investigación						
Presentación del protocolo al comité de ética del HNCH						
Recolección de datos						
Procesamiento y análisis de datos						
Construcción del informe final						
Inicio del proceso de publicación						

ANEXO 01: DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	FORMA DE REGISTRO	TIPO DE VARIABLE	ESCALA
SEXO	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	Masculino Femenino	Cualitativa	Nominal
EDAD DEL RECEPTOR	Años de vida	Número de años registrado en la historia clínica	Cuantitativo	De razón
EDAD DEL DONANTE	Años de vida	Número de años registrado en la historia clínica del receptor	Cuantitativo	De razón
NIVEL EDUCATIVO DEL RECEPTOR	Años de estudios completados	Primaria Secundaria Técnico Superior	Cualitativo	Ordinal
ESTADO CIVIL DEL RECEPTOR	Estado civil registrado en historia clínica	Soltero/a Casado/a Conviviente Divorciado/a Viudo/a	Cualitativa	Nominal
ACTIVIDAD LABORAL DEL RECEPTOR	Actividad laboral registrada en la historia clínica	Empleado Independiente Desempleado Pensionista (jubilado)	Cualitativa	Nominal
COMORBILIDADES DEL RECEPTOR	Enfermedades concomitantes registradas en la historia clínica	Diabetes mellitus Hipertensión arterial Trombosis renal Uropatía obstructiva	Cualitativa	Nominal

		Otros		
TIEMPO DE TRASPLANTE	Tiempo con el injerto renal registrado en la historia en el momento de la toma de la biopsia	Número de años registrado en la historia clínica del receptor	Cuantitativo	De razón
TIPO DE DONANTE	Estado de donante: vivo o cadáver, registrado en la historia.	Cadavérico Vivo	Cualitativa	Nominal
TIPO DE INDUCCIÓN FARMACOLÓGICA	Tipo de fármaco utilizado para la inducción registrado en la historia clínica del receptor	Timoglobulina Basiliximab Ninguno	Cualitativa	Nominal
IDENTIDADES DE HLA	Tipo de HLA registrado en historia clínica: Tipo I (HLA-A, HLA-B y HLA-C) Tipo II (HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP).	Tipo I Tipo II	Cualitativa	Nominal

<p>RECHAZO DE INJERTO</p>	<p>Hallazgo de la biopsia renal registrado en el reporte anatómico-patológico de la historia clínica según la CLASIFICACIÓN BANFF 2015 (ANEXO 2).</p>	<p>Categoría 1: Biopsia normal o cambios inespecíficos Categoría 2: Cambios mediados por anticuerpos Categoría 3: Cambios Borderline Categoría 4: Rechazo agudo mediado por células T Categoría 5: Fibrosis intersticial y atrofia tubular sin evidencia de ninguna etiología específica Categoría 6: Otros</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>
<p>MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES UTILIZADOS PARA MANTENER EL INJERTO</p>	<p>Tratamiento inmunosupresor utilizado por paciente registrado en la historia</p>	<p>Inhibidores de calcineurina Inhibidores de mTOR Antiproliferativos (Ácido micofenólico) Corticosteroides</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>
<p>TERAPIA CONCOMITANTE A LA INMUNOSUPRESORA</p>	<p>Tratamiento farmacológico utilizado por paciente (no inmunosupresor)</p>	<p>Analgésico Hipoglucemiantes Antihipertensivos Otros</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>

	r) registrado en la historia			
ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	Registrado en la historia clínica según la ESCALA MMAS-8 , (VER ANEXO 3)	Adherentes ≥ 8 puntos No adherentes < 8 puntos	Cualitativa	Nominal
PATRONES ULTRA ESTRUCTURALES EN LA HISTOLOGÍA	Patrones ultraestructurales en la histología registrada en la historia clínica	Tubulitis Arteritis intimal Glomerulitis Capilaritis peritubular Doble contorno Fibrosis intersticial Otros	Cualitativa	Nominal

ANEXO 02: Categorías de clasificación BANFF 2015. (5)

Categoría 1: biopsia normal o cambios inespecíficos

Categoría 2: Cambios mediados por anticuerpos

- **ABMR aguda/activa**

Las tres características deben estar presentes para el diagnóstico. Las biopsias que muestren características histológicas más evidencia de interacción actual/reciente de los anticuerpos con el endotelio vascular o la DSA, pero no ambas, pueden ser designadas como sospechosas de ABMR aguda/activa. Las lesiones pueden ser clínicamente agudas o latentes o pueden ser subclínicas; debe señalarse si la lesión es C4d-positiva o C4d-negativa, basándose en los siguientes criterios:

1. Evidencia histológica de lesión tisular aguda, que incluye uno o más de los siguientes:
 - Inflamación microvascular ($g > 0$ en ausencia de glomerulonefritis recurrente o *de novo* y/o $ptc > 0$)
 - Arteritis intimal o transmural ($v > 0$)
 - Microangiopatía trombótica aguda en ausencia de otra causa
 - Lesión tubular aguda en ausencia de otra causa aparente
2. Evidencia de interacción actual/reciente de anticuerpos con el endotelio vascular, incluyendo al menos una de las siguientes:
 - Tinción lineal de C4d en capilares peritubulares (C4d2 o C4d3 por IF en cortes congelados o C4d > 0 por IHC en cortes en parafina)
 - Inflamación microvascular al menos moderada ($[g + ptc] \geq 2$), aunque en presencia de RMTc aguda, infiltrado limítrofe o infección; $ptc \geq 2$ por sí sola no es suficiente, y g debe ser ≥ 1
 - Aumento de la expresión de transcritos de genes en el tejido de la biopsia indicativo de lesión endotelial, si se valida minuciosamente
3. Evidencia serológica de DSA (HLA u otros antígenos)
 - Las biopsias sospechosas de ABMR sobre la base del cumplimiento de los criterios 1 y 2 deben solicitar pruebas de DSA aceleradas

- **ABMR crónico activo**

Las tres características deben estar presentes para el diagnóstico. Al igual que en el caso de la ABMR aguda/activa, las biopsias que muestren características histológicas más la evidencia de una interacción actual/reciente de los anticuerpos con el endotelio vascular o la DSA, pero no ambas, pueden ser designadas como sospechosas, y debe señalarse si la lesión es C4d-positiva o C4d-negativa, según los criterios enumerados:

1. Evidencia histológica de lesión tisular crónica, que incluye uno o más de los siguientes:
 - TG (cg >0), si no hay evidencia de microangiopatía trombótica crónica; incluye cambios evidentes sólo por EM (cg1a)
 - Multicapas de la membrana basal de los capilares peritubulares severa (requiere EM)
 - Fibrosis intimal arterial de nueva aparición, excluyendo otras causas; los leucocitos dentro de la íntima esclerótica favorecen la ABMR crónica si no hay historia previa de TCMR probada por biopsia con afectación arterial, pero no son necesarios

2. Evidencia de interacción actual/reciente de anticuerpos con el endotelio vascular, que incluye al menos uno de los siguientes:
 - Tinción lineal de C4d en capilares peritubulares (C4d2 o C4d3 por IF en cortes congelados, o C4d >0 por IHC en cortes en parafina)
 - Inflamación microvascular al menos moderada ([g + ptc] ≥2), aunque en presencia de TCMR aguda, infiltrado limítrofe o infección, ptc ≥2 por sí sola no es suficiente y g debe ser ≥1
 - Aumento de la expresión de transcritos de genes en el tejido de la biopsia indicativo de lesión endotelial, si se valida minuciosamente

3. Evidencia serológica de DSA (HLA u otros antígenos):
 - Las biopsias sospechosas de ABMR sobre la base del cumplimiento de los criterios 1 y 2 deben solicitar pruebas de DSA aceleradas

- **Tinción C4d sin evidencia de rechazo**

Las tres características deben estar presentes para el diagnóstico

1. Tinción lineal de C4d en capilares peritubulares (C4d2 o C4d3 por IF en cortes congelados, o C4d >0 por IHC en cortes en parafina)
2. g = 0, ptc = 0, cg = 0 (por microscopía óptica y por EM si está disponible), v = 0; sin TMA, sin multicapa de la membrana basal del capilar peritubular, sin lesión tubular aguda (en ausencia de otra causa aparente para esto)
3. Sin rechazo agudo mediado por células (Banff 1997 tipo 1A o mayor) o cambios limítrofes

Categoría 3: cambios límite

- Sospechoso de RMTC aguda: Focos de tubulitis (t1, t2 o t3) con inflamación intersticial menor (i0 o i1) o inflamación intersticial (i2, i3) con tubulitis leve (t1); se permite conservar el umbral i1 para el límite de Banff 2005, aunque esto debe hacerse transparente en informes y publicaciones Sin arteritis de la íntima (v = 0).

Categoría 4: RMTC

- **Grado agudo de RMTC:**

IA. Inflamación intersticial significativa (>25% de parénquima cortical no esclerótico, i2 o i3) y focos de tubulitis moderada (t2)

IB. Inflamación intersticial significativa (>25% del parénquima cortical no esclerótico, i2 o i3) y focos de tubulitis grave (t3)

IIA. Arteritis íntima de leve a moderada (v1) con o sin inflamación intersticial y tubulitis

IIB. Arteritis grave de la íntima que comprende >25% del área luminal (v2) con o sin inflamación intersticial y tubulitis.

III Arteritis transmural y/o cambio fibrinoide arterial y necrosis de las células del músculo liso medial con inflamación linfocítica acompañante (v3)

- **RMTC activo crónico**

Arteriopatía del injerto crónica (fibrosis de la íntima arterial con infiltración de células mononucleares en la fibrosis, formación de neoíntima); tenga en cuenta que tales lesiones pueden representar ABMR activo crónico así como TCMR; este último también puede manifestarse en el compartimento tubulointersticial

Categoría 5: Fibrosis intersticial y atrofia tubular

Calificación:

I. Fibrosis intersticial leve y atrofia tubular ($\leq 25\%$ del área cortical)

II. Fibrosis intersticial moderada y atrofia tubular (26-50% del área cortical)

III Fibrosis intersticial severa y atrofia tubular (>50% del área cortical)

Categoría 6: Otros cambios que no se consideran causados por rechazo agudo o crónico

- Nefropatía por virus BK
- Trastornos linfoproliferativos postrasplante
- Nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina
- Lesión tubular aguda
- Enfermedad recurrente
- *Glomerulopatía de novo* (que no sea glomerulopatía por trasplante)
- pielonefritis
- Nefritis intersticial inducida por fármacos

ANEXO 03. Escala de adherencia a la medicación de Morisky 8 ítems (MMAS-8) (12)

No ítem	Ítem inglés	Ítem español
1	Do you sometimes forget to take your medicine?	¿A veces se olvida de tomar su medicamento?
2	People sometimes miss taking their medicines for reasons other than forgetting. Thinking over the past 2 weeks, were there any days when you did not take your medicine?	La gente a veces omite tomar sus medicamentos por razones diferentes al olvido. Pensando en las últimas 2 semanas, ¿hubo algún día que no toma su medicamento?
3	Have you ever cut back or stopped taking your medicine without telling your doctor because you felt worse when you took it?	¿Alguna vez ha recortado o dejado de tomar el medicamento sin consultar antes con su médico, ya que se sintió peor cuando lo tomaba?
4	When you travel or leave home, do you sometimes forget to bring along your medicine?	Cuando viaja o sale de casa, ¿a veces se olvida de llevar su medicina?
5	Did you take all your medicines yesterday?	Ayer, ¿tomó todos los medicamentos?
6	When you feel like your symptoms are under control, do you sometimes stop taking your medicine?	Cuando siente que sus síntomas están bajo control, ¿a veces deja de tomar su medicamento?
7	Taking medicine every day is a real inconvenience for some people. Do you ever feel hassled about sticking to your treatment plan?	Tomar medicamentos todos los días es un verdadero inconveniente para algunas personas. ¿Alguna vez se siente presionado a apegarse a su plan de tratamiento?
8	How often do you have difficulty remembering to take all your medicine? A. Never/rarely B. Once in a while C. Sometimes D. Usually E. All the time	¿Con qué frecuencia tiene dificultad para acordarse de tomar todos sus medicamentos? Respuestas A= 0 de la B a la E= 1 A. Nunca / raramente B. De vez en cuando C. A veces D. Usualmente- casi siempre E. Todo el tiempo – siempre

MMAS-8: Mide comportamientos de adherencia específicos asociados a la ingesta de medicamentos, con siete preguntas cuyas alternativas de respuestas son SÍ/NO, y una pregunta en escala de tipo Likert. La adherencia se determina de acuerdo a su puntuación, clasificando como adherentes a los pacientes con 8 puntos y no adherentes con puntajes menores a 8.