



Artículo de revisión

Indicaciones de la biopsia de injerto renal (preimplante, protocolizadas, por escenarios patológicos), utilidad y potenciales complicaciones



Indications for renal allograft biopsy (pre-implantation, protocolized, by pathological scenarios), usefulness and potential complications

Ricardo Iván Velázquez-Silva,* Claudia Araceli Reyes-Plata†

* Departamento de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Central «Dr. Ignacio Morones Prieto».

† Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

RESUMEN

El trasplante renal (TR) es por mucho la mejor terapia de soporte renal para la enfermedad renal crónica (ERC) avanzada. La principal causa de pérdida de función del injerto es el rechazo mediado por anticuerpos (RMA) y subsecuentemente la glomerulopatía del trasplante (GT). El diagnóstico oportuno del RMA subclínico, por medio de la biopsia renal (BR) del injerto por protocolo y tratamiento, impacta en el pronóstico de este último. La temporalidad para realizar la biopsia renal de protocolo varía dependiendo de la experiencia y recursos de cada centro hospitalario. Existe evidencia de que el tratamiento temprano y oportuno del RMA subclínico mejora la supervivencia del injerto renal. Las complicaciones graves de la biopsia renal del injerto son extremadamente raras (necesidad de embolización por radiología intervencionista o cirugía es menor a 0.1%) y la información que se obtiene es muy valiosa, justificándose la realización. La biopsia preimplante o biopsia cero es muy importante al momento de asignar el número de injertos renales de donadores con criterios extendidos (ECD) a receptores de trasplante renal (RTR). La escala de Remuzzi es la más utilizada; dependiendo del puntaje obtenido, se puede asignar un riñón para un receptor, trasplante renal simple (TRS); dos riñones para

ABSTRACT

Kidney transplantation (KT) is the best kidney support therapy for advanced chronic kidney disease (CKD). The antibody-mediated rejection (AMR) and transplant glomerulopathy (GT) are the main cause of loss graft function. The early diagnosis of subclinical AMR, with the protocolized biopsy of the renal graft and opportune treatment have an important impact on its prognosis. The adequate time of kidney biopsy (KB) varies on the resources and experience of each center, nevertheless the prompt diagnosis and treatment leads to a higher survival of the graft. Serious complications of KB (embolization by interventional radiology or surgery) are extremely rare and recount in less than 0.1% of the cases, so the performance of this procedure is justified due to the valuable information that can be acquired. The pre-implantation biopsy or zero biopsy is very important when assigning the number of kidney grafts from expanded criteria donors (ECD) to kidney transplant recipients (KTR). The Remuzzi scale is the most frequently used and according to the obtained score, one kidney can be assigned to a recipient, single kidney transplant (SKT), two kidneys to a single recipient, dual kidney transplant (DKT) or ruled out both kidneys. Graft transplants from donors with ECD for SKT and DKT have been shown to have adequate

Citar como: Velázquez-Silva RI, Reyes-Plata CA. Indicaciones de la biopsia de injerto renal (preimplante, protocolizadas, por escenarios patológicos), utilidad y potenciales complicaciones. Rev Mex Traspl. 2023; 12 (3): 141-151. <https://dx.doi.org/10.35366/112286>



un solo receptor, trasplante dual (TRD) o descartar ambos riñones. Se ha demostrado que los trasplantes de injertos de donadores con ECD para TRS y TRD tienen adecuada supervivencia del injerto en el seguimiento a largo plazo. La biopsia preimplante se tiene que interpretar de manera muy cautelosa por la posibilidad de rechazar órganos potencialmente útiles y viceversa.

Palabras clave: trasplante renal, rechazo mediado por anticuerpos, biopsia renal, receptor de trasplante renal, rechazo subclínico.

Abreviaturas:

ADEs = anticuerpos donador específico.
BR = biopsia renal.
CKD-EPI = *chronic kidney disease epidemiology collaboration*.
CPA = células presentadoras de antígenos.
ECD = donadores con criterios extendidos.
ENDATs = endothelial-associated transcripts.
ERC = enfermedad renal crónica.
FIAT = fibrosis intersticial y atrofia tubular.
GT = glomerulopatía del trasplante.
HLA = antígenos leucocitarios humanos.
INCMNSZ = Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».
KDIGO = *kidney disease improving global outcomes*.
KDPI = *kidney donor profile index*.
MAT = microangiopatía trombótica.
MPT = metilprednisolona.
NGS = secuenciación de siguiente generación.
NTA = necrosis tubular aguda.
OPTN/SRTR = *Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing*.
PEX = plasmaféresis.
RMA = rechazo mediado por anticuerpos.
RMCT = rechazo mediado por células T.
RR = riesgo relativo.
RTR = receptores de trasplante renal.
SCD = donadores con criterios estándar.
TFGe = tasa de filtrado glomerular estimada.
TR = trasplante renal.
TRD = trasplante dual.
TRS = trasplante renal simple.
TRU = injerto para un solo receptor.
TSR = terapia de soporte renal.
UNOS = *United Network for Organ Sharing*.

graft survival in long-term follow-up. The pre-implantation biopsy must be interpreted cautiously due to the possibility of rejecting potentially useful organs and vice versa.

Keywords: *kidney transplant, rejection mediated by proven tests, kidney biopsy, kidney transplant recipient, subclinical rejection.*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública a nivel mundial. Los pacientes que se encuentran en estadio KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) G5 han aumentado de manera dramática de 10,000 pacientes, en 1973, a 703,243 pacientes para 2015, esto sólo en Estados Unidos. Por lo que, los gastos en salud destinados para la ERC son enormes e insuficientes, sobre todo en los estadios más avanzados de la enfermedad donde se necesitan terapias de soporte de la función. Además, los pacientes con enfermedad renal son los que cuentan con mayor tasa de mortalidad.^{1,2} El panorama en México es muy desalentador; es uno de los países con mayor tasa de incidencia de ERC en el mundo, sólo se encuentra precedido por Taiwán y Estados Unidos.³⁻⁵ El trasplante renal (TR) es por mucho la mejor terapia de soporte de la función renal para los enfermos renales crónicos. Comparado con hemodiálisis y diálisis peritoneal, el TR tiene los mejores resultados de supervivencia y de calidad de vida en el paciente.⁶ Un estudio reciente en el Hospital General de México, por el grupo de Valdez y *colaboradores*, demostró que los pacientes con ERC en hemodiálisis o diálisis peritoneal sin seguridad social tienen una supervivencia considerablemente menor comparado con los pacientes con TR, 61.9 y 72.5%, respectivamente, *versus* 100%, en el seguimiento a tres años.⁷

La principal causa de pérdida del injerto posterior al año es el rechazo mediado por anticuerpos (50%); este porcentaje aumenta a 74% si se consideran los rechazos mixtos y diagnósticos probables de rechazos.⁸ Los pacientes con TR e injerto funcionante son una población en crecimiento; por lo que la pérdida de función del injerto en esta población los convierte en pacientes con potencial requerimiento de terapia de soporte renal (TSR).⁹

Rechazo mediado por anticuerpos subclínico

Se define como rechazo subclínico a la evidencia histológica de rechazo sin alteración de la función del injerto.¹⁰ La biopsia renal del injerto es el estándar de oro para el diagnóstico de rechazo subclínico del injerto. Para el diagnóstico se requieren tres criterios de acuerdo a Banff:¹¹⁻¹³ 1) la evidencia histológica de lesión tisular aguda de la microvasculatura (glomerulitis [$g > 0$] o capilaritis peritubular [$ptc > 0$] o arteritis ($v > 0$) o microangiopatía trombótica o necrosis tubular aguda sin otra causa aparente; 2) la evidencia de interacción de anticuerpos con el endotelio vascular con tinción lineal de C4d (activación complemento) en capilares peritubulares (ptc) o inflamación de moderada de la microvasculatura ($g + ptc \geq 2$) o mayor expresión de transcritos/clasificadores de genes validados; y 3) la detección de anticuerpos donador específico (ADEs) u otros antígenos en sangre, la tinción C4d positiva o expresión de transcripciones genes asociados a rechazo validadas pueden sustituir a los ADEs.

El rechazo mediado por anticuerpos (RMA) subclínico se asocia a peores desenlaces del injerto renal, entre ellos: 1) el aumento en la tasa de rechazo clínico (disfunción del injerto); 2) el aumento en la incidencia de ADEs *de novo*; 3) el aumento en la fibrosis intersticial y atrofia tubular (FIAT) en las biopsias renales; y 4) el aumento en las complicaciones infecciosas asociadas al tratamiento.¹⁴⁻¹⁷ La incidencia del RMA subclínico es variable, va desde de 15 a 60%¹⁸⁻²⁰ de las biopsias; depende del riesgo inmunológico (ADEs preexistentes) previo al trasplante y de la realización de biopsias por protocolo.²¹ Se ha asociado mayor incidencia en el primer año de rechazo subclínico con el uso de esquemas de inmunosupresión a base de sirolimus,²² ciclosporina más azatioprina¹⁸ y con esquemas libre de esteroide.²³

Daño mediado por anticuerpos y monitorización de la función del injerto

La monitorización de la función del injerto comienza desde antes del trasplante, con la adecuada evaluación del riesgo inmunológico (tipificación de los antígenos leucocitarios humanos [HLA] con técnicas de alta resolución como secuenciación de siguiente generación [NGS], medición de anticuerpos donador específico [ADEs] con técnica de Luminex de perla de antígeno único).²⁴ En la fisiopatología del daño mediado por anticuerpos existe el reconocimiento de los

HLA extraños del injerto renal, estos son procesados por medio de las células presentadoras de antígenos (CPA), para que posteriormente sean presentados para la activación de linfocitos T y B. Los linfocitos cooperadores producen citocinas inflamatorias que activan células como macrófagos y células NK.²⁵ Los linfocitos B maduran y se convierten en células plasmáticas con alta producción de anticuerpos, que al momento de encontrar su epítipo en el endotelio vascular del injerto renal produce la activación de la vía clásica del complemento con depósito de C4d en los capilares peritubulares y el aumento en la expresión de ENDATs (*endothelial-associated transcripts*).^{26,27} Esto provoca daño en el endotelio e inflamación de la microvasculatura (glomerulitis y capilaritis peritubular). Si este daño es persistente, evoluciona a daño crónico; caracterizado por aumento de la fibrosis intersticial y atrofia tubular (FIAT), engrosamiento de la íntima vascular y arterioesclerosis. Existe también daño directo en la barrera de filtración que con el daño crónico persistente produce duplicación de la membrana basal glomerular con remodelación de ésta, lo que caracteriza la glomerulopatía del trasplante (GT). Una vez que se produce la glomerulopatía del trasplante, la supervivencia a tres y cinco años es de 36 y 22%, respectivamente.²⁸

En el inicio de la historia natural de la fisiopatología del RMA, los cambios histológicos suceden de manera subclínica, es decir, sin aumento en los niveles de creatinina en sangre, sin proteinuria e incluso, a veces, sin identificación de ADEs en sangre. El aumento de la creatinina sérica sucede hasta que se ha perdido la mayor parte de la masa de nefronas funcionantes en el injerto²⁹ (*Figura 1*).

Por lo comentado anteriormente, la monitorización del injerto renal es muy importante para identificar de manera temprana el RMA. Clásicamente se realiza con marcadores no invasivos en sangre y orina, que son muy poco sensibles e inespecíficos, como la creatinina sérica, hematuria y proteinuria. Los ADEs se han utilizado como un adecuado marcador para evaluar sensibilización del RTR; sin embargo, su costo elevado y el difícil acceso en nuestro país son una limitante para su uso rutinario. La monitorización invasiva se realiza con el estándar de oro que es la biopsia del injerto renal, la cual se puede clasificar en dos escenarios: 1) por indicación, es decir, por disfunción del injerto, aparición de ADEs *de novo* o aumento de proteinuria, hematuria o aumento en los títulos de intensidad de ADEs preexistentes; y 2) biopsias de protocolo, en otras palabras, sin ninguna indicación clínica.³⁰

Se han evaluado otros biomarcadores en sangre y orina con diferentes resultados en precisión para el diagnóstico temprano RMA subclínico.³¹ Los biomarcadores más estudiados en sangre son Ksort,³² Cell-Free DNA,³³ así como constructos de múltiples moléculas en orina (Serpina, A1BG, APOA1, entre otros).³⁴

Anticuerpos donador específicos (ADEs)

Los ADEs se pueden clasificar en tipo 1 (preexistentes) y tipo 2 (*de novo*).¹⁰ Loupy y colaboradores del grupo de París describieron una cohorte de 53 RTR con ADEs preexistentes comparados con 83 RTR sin ADEs preexistentes. En la biopsia por protocolo a los tres meses post TR, 31% de los pacientes del grupo con ADEs preexistentes presentaron criterios de RMA subclínico. Esta cifra aumentó a 49% cuando se tomó a los pacientes con C4d negativos. Al seguimiento a un año, los pacientes del grupo de ADEs preexistentes comparado con el grupo sin ADEs tuvieron mayor puntuación en la biopsia renal en los marcadores de C4d, ptc y de arterioesclerosis, además mayor tasa de fibrosis intersticial y atrofia tubular (100 vs 33.3%, $p < 0.01$); mayor glomerulopatía del trasplante (100 vs 0%, $p = 0.02$) y la supervivencia a cuatro años fue menor (86.2 vs 96.2%, $p < 0.01$).²¹

Aubert y colegas³⁵ evaluaron 205 RTR con RMA, 103 pacientes con ADEs tipo 1 y 102 RTR con ADEs tipo 2. Se encontró RMA subclínico en 23/103 y 9/102 respectivamente. Los RTR con ADEs tipo 1 presentaron mayor número de episodios de RMA subclínicos y más tempranamente (mediana de 85 días). Los

RTR con ADEs tipo 2 tuvieron menos episodios de RMA subclínico y su desarrollo fue más tardío (mediana de 388 días), tuvieron menor supervivencia del injerto en el seguimiento a ocho años (34 vs 63%). El fenotipo de RMA que tuvo peor pronóstico y mayor pérdida del injerto fue el de ADEs tipo 2 (*de novo*) más datos en la histología de cronicidad con duplicación de la membrana basal (gc) con un Hazard ratio (HR) de 4.10 (intervalo de confianza [IC] de 95%, 2.29-7.36). En un seguimiento más prolongado de 15 años en una cohorte de RTR de Wiebe y su equipo encontraron que la aparición de ADEs *de novo* de manera subclínica se asoció a menor supervivencia del injerto comparado contra los que no desarrollan ADEs *de novo*.³⁶

Biopsia renal del injerto por protocolo

La biopsia renal (BR) del injerto de protocolo se usa en dos escenarios: 1) las biopsias de protocolo para el diagnóstico temprano de RMA subclínico, y 2) la biopsia preimplante para la asignación y evaluación de riñones de donadores con criterios extendidos (ECD) incluyendo la biopsia cero.

Existe mayor evidencia y protocolización en la realización de BR del injerto de protocolo para el diagnóstico temprano de RMA subclínico en el contexto de ADEs preexistentes al TR y riesgo inmunológico alto. La temporalidad para la BR de protocolo depende de la experiencia del centro; y varía desde el día cero hasta 60 meses postrasplante. Los intervalos más empleados en los protocolos de estudio son a los cero,

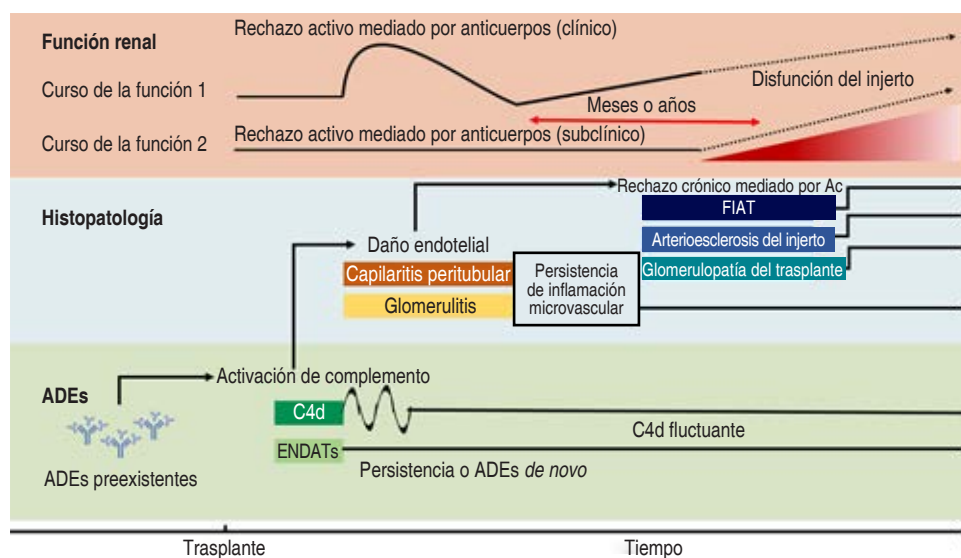


Figura 1:

Fisiopatología e historia natural del daño mediado por anticuerpos en el rechazo. Modificado de: Loupy et al.²⁹ FIAT = fibrosis intersticial y atrofia tubular. ADEs = detección de anticuerpos donador específico. ENDATs = endothelial-associated transcripts.

Tabla 1: Cohortes de biopsias de injerto renal por protocolo.

Autor, año	No. TR	Tiempo de BR	HLA metodología	%RMA Sub	Desenlace	Comentario
Lerut, 2007	53	3 y 12 meses	PRA células B/T	5 ptc + a 3 m	↑ RCMA a un año (3/5)	Unicentro Banff antiguo
Hass, 2007	83 ADEs	1, 3, 6 y 12 meses	CDC-AHG, PC CF, perla Ag múltiple	10/83 (12%)	↑ RCMA y ↑ CrS	Unicentro 3 pacientes RX PEX-IVIG
Loupy, 2009	54 ADEs	3 y 12 meses	ELISA	3 meses: C4d+MVI+ → 14/45 (31%) C4d-MVI+ → 22/45 (49%) C4d-MVI- → 9/45 (20%)	↑ GT y ↑ CrS	Unicentro
Orandi, 2015	77 RMA Sub	Mediana 29 días	SA Luminex	NA estudio basado en RMA Sub	↓ supervivencia del injerto	RMA Sub Rx PEX → 53%
Senev, 2019	107 ADEs	3, 12, 24, 36, 48 y 60 meses	SA Luminex, tipificación NGS	3 m: 60/107 (56%)	↓ supervivencia del injerto	Persistencia ADEs ↓ supervivencia

TR = trasplante renal. BR = biopsia renal. HLA = antígeno leucocitario humano. RMA Sub = rechazo mediado por anticuerpos subclínico. PRA = panel reactivo de anticuerpos. RCMA = rechazo crónico mediado por anticuerpos. PEX = plasmaféresis. IVIG = inmunoglobulina humana ADEs = anticuerpos donador específico. CrS = creatinina sérica. ELISA = enzimoimmunoanálisis de adsorción. MVI = inflamación de microvasculatura. GT = glomerulopatía del trasplante. SA = antígeno único. NA = no aplica. NGS = secuenciación de siguiente generación.

Modificado de: Filippone et al.³⁵

tres, seis, nueve, 12 y 60 meses posterior al trasplante con alta variabilidad^{21,37-42} (Tabla 1).

La BR del injerto es un procedimiento relativamente seguro. Las complicaciones graves son extremadamente raras (embolización o nefrectomía). Además, es un procedimiento que se puede realizar de manera ambulatoria debido a que la mayor parte de las complicaciones graves se presentan dentro de las primeras cuatro horas posterior al procedimiento.^{43,44} Entre los beneficios que ofrece destaca que los pacientes de alto riesgo inmunológico podrían modificar la conducta terapéutica en caso de diagnóstico de RMA subclínico y modificar el pronóstico del injerto.⁴⁵ Furness y colaboradores⁴³ publicaron un estudio multicéntrico de 2,127 BR de injerto; la frecuencia de complicaciones graves fueron muerte (0%), nefrectomía del injerto (0.04%), hemorragia con requerimiento de exploración quirúrgica (0.09%), hemorragia con requerimiento de embolización por parte de radiología intervencionista (0.04%), hemorragia con necesidad de transfusión de concentrados eritrocitarios (0.14%) y perforación intestinal (0.09%). En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Arvizu y colegas analizaron las complicaciones de las biopsias de injerto renal realizadas de 2015 a 2018; de un total de 462 BR de injerto, reportaron complicaciones en el procedimiento en 13 (2.8%), de las cuales cinco (1% / 462) fueron hematoma periinjerto, seis (1.3% / 462), hematuria persistente y hospitalización en dos (0.4% / 462).⁴⁶

Por lo anterior se puede concluir que las complicaciones graves en las biopsias por protocolo son raras y es un procedimiento seguro que ofrece información

muy valiosa que podría mejorar los desenlaces del injerto renal; sin embargo, a pesar de todos los beneficios, es un procedimiento que no es rutinario en el día a día en la nefrología de nuestro país; demostrado en una encuesta en 106 centros de trasplantes en Estados Unidos de América, donde sólo 17% de los centros realizan biopsia de protocolo en todos sus pacientes trasplantados, 21% sólo en ciertos casos seleccionados y 62% no realizan biopsias de protocolo.⁴⁷

Evidencia en el tratamiento de rechazo mediado por anticuerpos subclínico

Existe evidencia clínica del beneficio de realizar el diagnóstico y tratamiento oportuno del RMA. En 2015 Orandi y colaboradores³⁸ reportaron una cohorte de 219 RTR; 77 y 142 con RMA subclínico y clínico respectivamente, comparados contra 2097 RTR sin RMA (control). Del grupo con RMA subclínico 70/77 RTR (91%) tenían ADEs preexistentes. La supervivencia global a cinco años en el grupo de RMA clínico y subclínico fue 69 y 76%, respectivamente. Comparado con el grupo control, los eventos de RMA subclínicos se asociaron a pérdida del injerto con un HR de 2.15 (IC 95%, 1.19-3.91). El tratamiento fue con plasmaféresis (PEX) en 75% del grupo RMA clínico y 53% en RMA subclínico. Estratificando los grupos la supervivencia a cinco años del RMA clínico y subclínico que recibió tratamiento fue de 71 y 75%, respectivamente; mientras que los grupos que no recibieron tratamiento con RMA clínico y subclínico fue de 65 y 76%; sin embargo, cuando se comparó la supervivencia a cinco años del gru-

po RMA subclínico sin tratamiento contra el grupo control fue de 76 vs 91%; es decir, sin tratamiento se asoció con la pérdida del injerto con un HR 3.34 (IC 95%, 1.37-8.11). Estos datos sugieren que el tratamiento del RMA subclínico justifica el papel de las biopsias por protocolo en pacientes trasplantados con ADEs preexistentes, para normar conducta terapéutica. En 2015, Loupy y colegas⁴⁸ informaron una cohorte de 1,307 RTR, de los cuales 82% RTR fueron de donador fallecido, grupo ABO compatible, y prueba cruzada por citotoxicidad (PC-CDC) negativa. En las BR por protocolo, a los 12 meses posttrasplante, 73% de los pacientes no tenían rechazo, mientras que en 13% se evidenció rechazo mediado por células T (RMCT) subclínico y RMA subclínico en 14%. Al momento de la BR la media de tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) en el grupo sin rechazo, RMCT y RMA subclínico fue de 55, 51 y 47 mL/min/1.73 m², y al seguimiento a 96 meses fue de 33, 30 y 18 mL/min/1.73 m², respectivamente. En el análisis de Kaplan-Meier la supervivencia del injerto al seguimiento de ocho años fue de 90, 88 y 56%, respectivamente. Todos los RMCT fueron tratados con dosis altas de metilprednisolona; 56% del RMA subclínico recibió tratamiento con metilprednisolona, plasmaféresis, inmunoglobulina humana (IVIG) y rituximab. Los autores concluyen que el hallazgo de RMA subclínico en las BR de injerto por protocolo al año confiere riesgo de pérdida del injerto con un HR de 2.99 (IC 95%, 1.81-4.96). Parajuli y colegas⁴⁹ estudiaron los desenlaces de 220 RTR posterior a la BR por protocolo. La pérdida del injerto en el grupo de RMA clínico, subclínico y control fue de 54, 12 y 6% ($p < 0.001$). En el análisis de Kaplan-Meier los pacientes con RMA subclínico que recibieron tratamiento a base de pulsos de MTP, plasmaféresis, inmunoglobulina humana y rituximab, tuvieron mejor supervivencia del injerto comparado con los de biopsias por indicación (disfunción), ADEs negativos y sin rechazo, y con el grupo de RMA clínico que recibió tratamiento.

En 2020, Okada y su equipo⁵⁰ reportaron una cohorte de 67 RTR con BR y ADEs *de novo* sin disfunción del injerto. Se formaron tres grupos: RTR sin rechazo, RMA clínico y RMA subclínico; los últimos dos grupos recibieron tratamiento con plasmaféresis y rituximab en 86 y 92% respectivamente. La supervivencia a 60 meses fue de 94.2, 43.3 y 100% en cada grupo ($p < 0.001$). Lo anterior apoya al tratamiento oportuno del RMA subclínico para mejorar la supervivencia del injerto e incluso equiparándola con la su-

pervivencia del grupo control (sin rechazo) según la conclusión de los autores.

Biopsias preimplante y biopsia cero

Las listas de espera para trasplante renal cada vez son más extensas; favoreciendo que los potenciales RTR en espera sean más añosos. En el informe del *Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/SRTR)* de EUA en 2016 reportó un aumento de 13.8 a 21.2% de personas en lista de espera mayores de 65 años.⁵¹ Obligando a las autoridades en trasplante renal a ser más flexibles con los criterios de aceptación de riñones provenientes de donadores fallecidos con donadores con criterios extendidos con el fin de aumentar la probabilidad de trasplante.⁵² Por esta necesidad, surge el término de donadores con criterios extendidos (ECD) que se define como personas mayores de 60 años o de 50 a 59 años con dos factores de riesgo (creatinina sérica > 1.5 mg/dL, hipertensión arterial o muerte por un evento cerebro vascular).⁵³

La edad avanzada y la menor masa de nefronas de los donares con ECD erróneamente podrían estar asociados a menor supervivencia del injerto; sin embargo, la evidencia actual lo desmiente. La supervivencia de los pacientes que permanecen en lista de espera de TR en hemodiálisis es menor comparada con los RTR con ECD, con aumento en el riesgo de muerte (HR de 2.66 [IC 95%, 2.21-3.20]).⁵⁴ Se debe evaluar de manera adecuada la calidad de los riñones de los ECD y ponderar el costo-beneficio previo al trasplante; por lo que las biopsias preimplante con evaluación histológica son esenciales para la asignación de los injertos.⁵⁵ La mortalidad reportada posttrasplante inmediato es mayor en los receptores con ECD comparado con los pacientes en lista de espera de TR; sin embargo, a los siete meses se equipara en ambos grupos, después de siete meses la mortalidad es menor en el grupo de receptores ECD y después de los 3.5 años la supervivencia se asemeja a los de receptores de donadores con criterios estándar (SCD).^{56,57}

Una cohorte de Lloveras y colegas⁵⁴ reportaron 823 RTR con ECD y los compararon con 823 controles con pacientes en lista de espera en diálisis. En el seguimiento a 10 años, la supervivencia fue mayor en el grupo de ECD comparado con los pacientes en diálisis (55.5 vs 18.1%, $p < 0.001$), el riesgo de muerte en el grupo de diálisis fue mayor con un HR de 2.66 (IC95%, 2.21-3.20). En una revisión sistemática de 1,091 RTR con ECD y 1,225 pacientes en diálisis

(control), la mortalidad al año fue menor en el grupo de ECD con riesgo relativo (RR) de 0.49 (IC 95%, 0.21-1.15, $p = 0.10$) y a los cinco años RR 0.47 (IC 95%, 0.43-0.53, $p < 0.01$).⁵⁸ Por lo anterior se demostró que el trasplante con ECD tiene adecuada supervivencia a largo plazo.⁵⁹

La biopsia preimplante se ha descrito desde la década de los sesenta,⁶⁰ no obstante, fue hasta la década de los noventa que empezó a emplearse la evaluación histológica para la asignación de injertos (dos injertos simultáneos en un solo receptor, trasplante dual [TRD] o un injerto para un solo receptor, TRU).⁶¹ Bajo la premisa que los injertos de ECD tienen pobre reserva funcional, el trasplante de dos injertos es mejor que un solo injerto.⁶² Se ha demostrado que, previa evaluación histológica, el uso de trasplante dual (TRD) tiene mejor supervivencia que el uso de un solo riñón ECD.⁶³ Incluso la supervivencia a uno y tres años es similar a la de los injertos con SCD.⁶⁴ Las biopsias de injerto para evaluación preimplante realizadas con aguja, para ser consideradas adecuadas requieren contener corteza y arterias de la unión cortico-medular; por el contrario, las biopsias en cuña representan la superficie de corteza y habitualmente no tienen suficientes vasos medulares, por lo que la evaluación no es adecuada.^{65,66}

Remuzzi y colaboradores, en 1999, reportaron uno de los primeros estudios en la evaluación histológica para la asignación de injertos, con base a un puntaje. Diseñaron un estudio prospectivo de casos y controles; 24 RTR de ECD y 48 RTR controles con injertos de SCD. Los injertos de ECD se asignaron de acuerdo con el puntaje histológico otorgado por la biopsia preimplante. A las cuatro variables histológicas de daño se les otorgó un puntaje de cero a tres (*Tabla 2*). La suma total del puntaje va de cero a 12; al puntaje de daño leve (cero a tres puntos) se le asigna un injerto para TRU, con daño moderado (tres a seis puntos) se asignan los dos injertos para TRD, y con daño severo (mayor a siete puntos) se aconseja no utilizar los injertos para trasplante. Sin embargo, para considerar la muestra adecuada la biopsia debe tener al menos 25 glomérulos. De acuerdo con este puntaje, se asignaron 24 trasplantes a TRD con injertos con ECD y se compararon con 48 TRU con SCD. La supervivencia en ambos grupos a seis meses fue de 100%.⁶⁶ Esta información se ha confirmado en otros estudios con mayor población y seguimiento, como lo reportado por Gill y colaboradores,⁵⁶ en una cohorte de 2000 a 2005 con 625 TRD, 7,686 TRU con ECD y 6,044 RTR con SCD ≥ 50 años de la base de datos

Tabla 2: Puntaje de acuerdo al daño renal por biopsia.

Variable histológica	Puntaje
Esclerosis glomerular global	0: no esclerosis 1: < 20% de esclerosis global 2: 20-50% de esclerosis global 3: > 50% de esclerosis global
Atrofia tubular	0: no atrofia 1: < 20% de los túbulos afectados 2: 20-50% de túbulos afectados 3: > 50% de túbulos afectados
Fibrosis intersticial	0: no fibrosis 1: < 20% de fibrosis intersticial 2: 20-50% de fibrosis intersticial 3: > 50% de fibrosis intersticial
Daño arterial y arteriolar	0: ausente 1: incremento del engrosamiento, pero el grado es menor que el diámetro del lumen 2: el engrosamiento de la pared es igual o ligeramente mayor que el diámetro del lumen 3: el engrosamiento de la pared excede al diámetro del lumen; con engrosamiento extremo de la pared y/o oclusión luminal

de la OPTN/SRTR de EUA. En el análisis de Kaplan-Meier la supervivencia a tres años en los grupos de TRD, TRU con ECD y SCD fue de 80, 78 y 85%, respectivamente, sin diferencia estadística entre los primeros dos grupos ($p = 0.77$). Existen otros puntajes para la evaluación histológica y clínica para la asignación de los injertos (*Figura 2*). En México, el protocolo utilizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán» (INCMNSZ) para la asignación de los injertos con ECD incluye variables histológicas (Remuzzi y colegas) y clínicas (Rigotti y colaboradores) (*Figura 3*).

En otra cohorte unicéntrica de Rigotti y su equipo⁶⁷ de 200 TRD, 231 TRU con ECD y 416 RTR SCD evaluaron la supervivencia ajustada a cinco años, la cual fue de 95.5, 91.1 y 91.5%, respectivamente ($p = 0.32$). En un estudio más reciente publicado en 2020 de Ibrahim y colegas,⁶⁸ se analizó la base de datos del *United Kingdom Transplant Registry* de 2005 a 2017, se incluyeron 5,360 RTR con ECD, de los cuales 5,007 fueron TRU y 353 TRD. En el análisis de supervivencia a cinco años no hubo diferencia entre los grupos, 81 vs 84% ($p = 0.36$). Ajustado a confusores los RTR, TRD y TRU tuvieron una supervivencia a cinco años similar con un HR de 0.81 (IC 95%, 0.59-1.12). En una revisión sistemática, Pérez-Sáez

y su equipo⁵⁸ analizaron a 1,202 RTR, compararon 507 TRD vs 695 TRU. Los TRD se asociaron a menor probabilidad de pérdida del injerto a cinco años con riesgo relativo (RR) de 0.45 (IC 95%, 0.30-0.67, $p < 0.01$) y menor mortalidad a cinco años con RR de 0.61 (IC 95%, 0.41-0.90, $p = 0.01$).

Las complicaciones quirúrgicas asociadas al TRD se presentan con la misma frecuencia que las de TRU.⁶⁹ El TRD sigue siendo una opción poco utilizada, por ejemplo, en EUA representa de 2-4% de los trasplantes y en España menos de 1%.⁵⁸

Desventajas de biopsia preimplante o biopsia cero

La zona de muestreo puede ser únicamente de la cápsula renal y no representar adecuadamente la calidad histológica del injerto, por lo tanto, podría sobreestimar el daño. Esto generalmente sucede en biop-

sias superficiales realizadas en cuña. De la misma manera, muestras que contengan sólo corteza, pueden infraestimar el daño por el inadecuado contenido de arterias y arteriolas de la unión cortico-medular. Además, se requiere personal altamente calificado en nefropatología, que esté disponible al momento de la lectura de la muestra y que tenga experiencia en el procesamiento rápido de secciones permanentes fijadas con formalina. Generalmente, las procuraciones de órganos suceden en horarios no hábiles donde no se tiene la disponibilidad del servicio de nefropatología. Se debe tener contexto clínico por parte de nefrología de trasplantes, debido a que una política muy estricta basada sólo en los resultados de la histología podría causar una alta tasa de descarte de órganos y viceversa. Considerando que en la actualidad tenemos escasez de órganos como para descartar potenciales injertos funcionales.^{58,70-72}

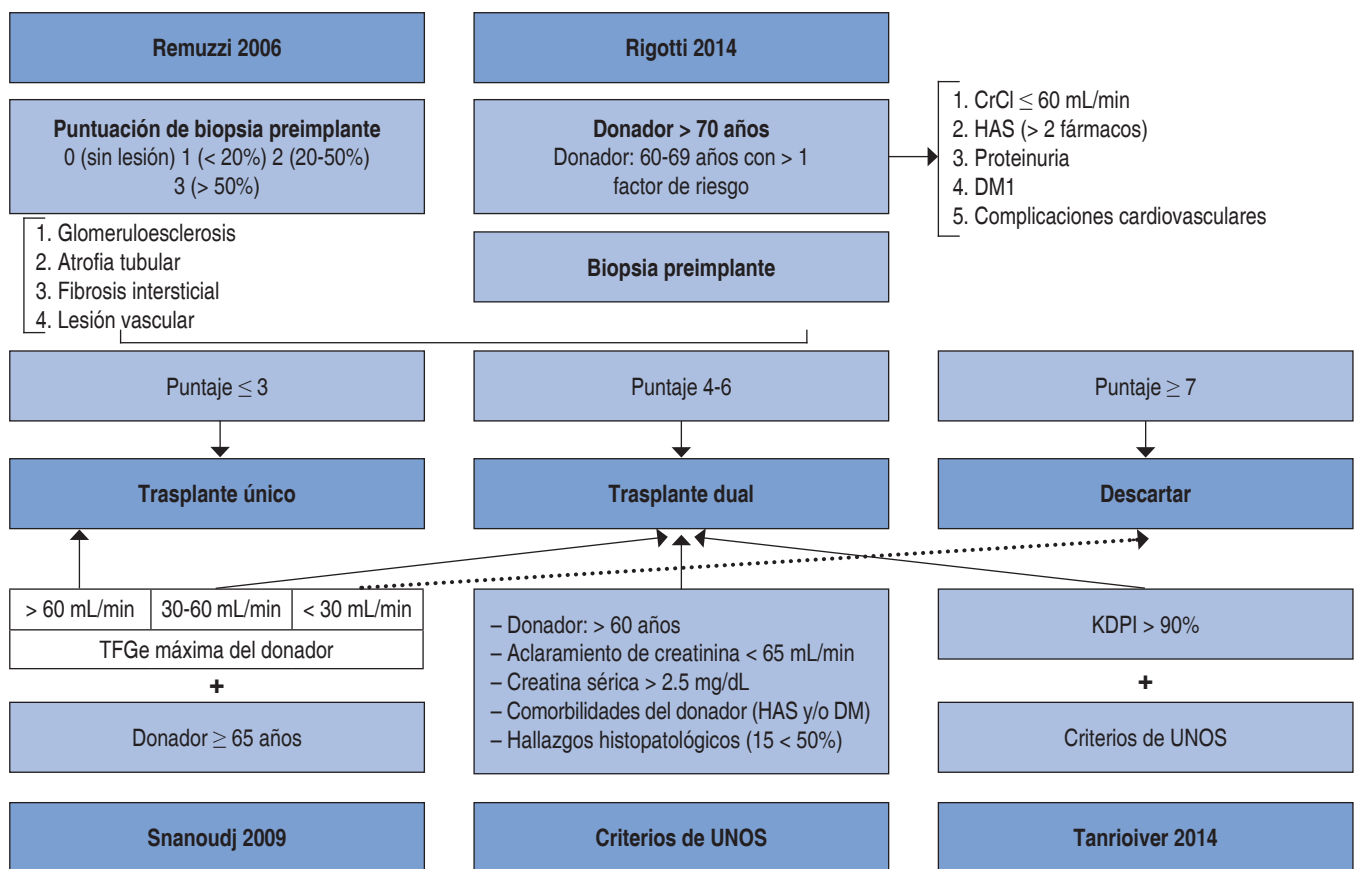
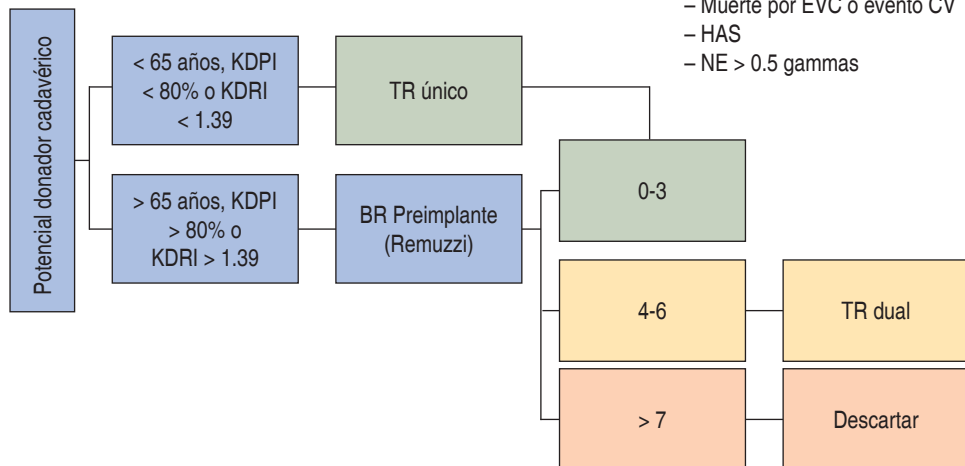


Figura 2: Diferentes escalas para la evaluación histológica y clínica de asignación del número de injertos de donadores con criterios extendidos para trasplante renal. Modificado de: Pérez-Saéz et al.⁶⁰

DM = diabetes mellitus. HAS = hipertensión arterial sistémica. CrCl = depuración de creatinina. TFGe = tasa de filtrado glomerular estimada. KDPI = índice de perfil del donante de riñón (*kidney donor profile index*).



**Protocolo institucional
INCMNSZ**



BR preimplante:

Donador DM

≥ 2 FR sin importar edad:

– TFGe < 45 mL/min (CKD-EPI)

– Proteinuria > 1 g/día

– Muerte por EVC o evento CV

– HAS

– NE > 0.5 gammas

Figura 3:

Protocolo de asignación de injertos de donares con criterios extendidos para trasplante renal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». BR = biopsia renal. DM = diabetes mellitus. FR = factores de riesgo. TFGe = tasa de filtrado glomerular estimada. CKD-EPI = *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*. EVC = evento cerebral vascular. CV = cardiovascular. HAS = hipertensión arterial sistémica. NE = norepinefrina. TR = trasplante renal. KDPI = índice de perfil del donante de riñón (*kidney donor profile index*). UNOS = Red Unida para el Intercambio de Órganos (*United Network for Organ Sharing*).

REFERENCIAS

- Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K et al. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59 (1 Suppl 1): A7, e1-420.
- Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63 (1 Suppl): A7.
- Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013; 382 (9888): 260-272.
- Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet.* 2015; 385 (9981): 1975-1982.
- Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, Brown G. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20 (12): 2587-2593.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999; 341 (23): 1725-1730.
- Valdez-Ortiz R, Navarro-Reynoso F, Olvera-Soto MG, Martín-Alemañy G, Rodríguez-Matías A, Hernández-Arciniega CR et al. Mortality in patients with chronic renal disease without health insurance in Mexico: Opportunities for a National Renal Health Policy. *Kidney Int Rep.* 2018; 3 (5): 1171-1182.
- Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* 2012; 12 (2): 388-399.
- Davis S, Mohan S. Managing patients with failing kidney allograft: many questions remain. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022; 17 (3): 444-451.
- Filippone EJ, Farber JL. The problem of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Transplantation.* 2021; 105 (6): 1176-1187.
- Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2020; 20 (9): 2318-2331.
- Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-Van Groningen M, Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C et al. A 2018 reference guide to the banff classification of renal allograft pathology. *Transplantation.* 2018; 102 (11): 1795-1814.
- Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D et al. The banff 2017 kidney meeting report: revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant.* 2018; 18 (2): 293-307.
- Park S, Guo K, Heilman RL, Poggio ED, Taber DJ, Marsh CL et al. Combining blood gene expression and cellfree DNA to diagnose subclinical rejection in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021; 16 (10): 1539-1551.
- Seifert ME, Yanik MV, Feig DI, Hauptfeld-Dolejssek V, Mroczek-Musulman EC, Kelly DR et al. Subclinical inflammation phenotypes and long-term outcomes after pediatric kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2018; 18 (9): 2189-2199.
- Zhang W, Yi Z, Keung KL, Shang H, Wei C, Cravedi P et al. A peripheral blood gene expression signature to diagnose subclinical acute rejection. *J Am Soc Nephrol.* 2019; 30 (8): 1481-1494.
- Friedewald JJ, Kurian SM, Heilman RL, Whisenant TC, Poggio ED, Marsh C et al. Development and clinical validity of a novel blood-based molecular biomarker for subclinical acute rejection following kidney transplant. *Am J Transplant.* 2019; 19 (1): 98-109.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. *Transplantation.* 2004; 78 (2): 242-249.

19. Rush DN, Nickerson P, Gough J, McKenna R, Grimm P, Cheang M et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9 (11): 2129-2134.
20. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003; 349 (24): 2326-2333.
21. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Lefaucheur C, Anglicheau D, Zuber J et al. Outcome of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant.* 2009; 9 (11): 2561-2570.
22. Thierry A, Theret E, Vuiblet V, Goujon JM, MacHet MC, Noel LH et al. Long-term impact of subclinical inflammation diagnosed by protocol biopsy one year after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2011; 11 (10): 2153-2161.
23. Mehta R, Bhusal S, Randhawa P, Sood P, Cherukuri A, Wu C et al. Short-term adverse effects of early subclinical allograft inflammation in kidney transplant recipients with a rapid steroid withdrawal protocol. *Am J Transplant.* 2018; 18 (7): 1710-1717.
24. Tambur AR, Campbell P, Claas FH, Feng S, Gebel HM, Jackson AM et al. Sensitization in transplantation: assessment of risk (STAR) 2017 working group meeting report. *Am J Transplant.* 2018; 18 (7): 1604-1614.
25. Farkash EA, Colvin RB. Diagnostic challenges in chronic antibody-mediated rejection. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8 (5): 255-257.
26. Halloran PF, Famulski KS, Reeve J. Molecular assessment of disease states in kidney transplant biopsy samples. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12 (9): 534-548.
27. Sis B, Halloran PF. Endothelial transcripts uncover a previously unknown phenotype: C4d-negative antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010; 15 (1): 42-48.
28. Aubert O, Higgins S, Bouatou Y, Yoo D, Raynaud M, Viglietti D et al. Archetype analysis identifies distinct profiles in renal transplant recipients with transplant glomerulopathy associated with allograft survival. *J Am Soc Nephrol.* 2019; 30 (4): 625-639.
29. Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8 (6): 348-357.
30. Tanabe T. The value of long-term protocol biopsies after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton).* 2014; 19 Suppl 3: 2-5.
31. Salvadori M, Tsalouchos A. Biomarkers in renal transplantation: an updated review. *World J Transplant.* 2017; 7 (3): 161-178.
32. Crespo E, Roedder S, Sigdel T, Hsieh SC, Luque S, Cruzado JM et al. Molecular and functional noninvasive immune monitoring in the ESCAPE study for prediction of subclinical renal allograft rejection. *Transplantation.* 2017; 101 (6): 1400-1409.
33. Bloom RD, Bromberg JS, Poggio ED, Bunnapradist S, Langone AJ, Sood P et al. Cell-Free DNA and Active Rejection in Kidney Allografts. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28 (7): 2221-2232.
34. Mertens I, Willems H, van Loon E, Schildermans K, Boonen K, Baggerman G et al. Urinary protein biomarker panel for the diagnosis of antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. *Kidney Int Rep.* 2020; 5 (9): 1448-1458.
35. Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, van Huyen JPD, Higgins S, Viglietti D et al. Antibody-mediated rejection due to preexisting versus *de novo* donor-specific antibodies in kidney allograft recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28 (6): 1912-1923.
36. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Pochinco D, Birk PE, Ho J et al. Rates and determinants of progression to graft failure in kidney allograft recipients with *de novo* donor-specific antibody. *Am J Transplant.* 2015; 15 (11): 2921-2930.
37. Senev A, Lerut E, van Sandt V, Coemans M, Callemeyn J, Sprangers B et al. Specificity, strength, and evolution of pretransplant donor-specific HLA antibodies determine outcome after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2019; 19 (11): 3100-3113.
38. Orandi BJ, Chow EHK, Hsu A, Gupta N, van Arendonk KJ, Garonzik-Wang JM et al. Quantifying renal allograft loss following early antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2015; 15 (2): 489-498.
39. Lerut E, Naesens M, Kuypers DR, Vanrenterghem Y, van Damme B. Subclinical peritubular capillaritis at 3 months is associated with chronic rejection at 1 year. *Transplantation.* 2007; 83 (11): 1416-1422.
40. Haas M, Montgomery RA, Segev DL, Rahman MH, Racusen LC, Bagnasco SM et al. Subclinical acute antibody-mediated rejection in positive crossmatch renal allografts. *Am J Transplant.* 2007; 7 (3): 576-585.
41. Gloor JM, Cosio FG, Rea DJ, Wadei HM, Winters JL, Moore SB et al. Histologic findings one year after positive crossmatch or ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2006; 6 (8): 1841-1847.
42. Senev A, Coemans M, Lerut E, van Sandt V, Daniëls L, Kuypers D et al. Histological picture of antibody-mediated rejection without donor-specific anti-HLA antibodies: Clinical presentation and implications for outcome. *Am J Transplant.* 2019; 19 (3): 763-780.
43. Furness PN, Philpott CM, Chorbajian MT, Nicholson ML, Bosmans JL, Corthouts BL et al. Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates. *Transplantation.* 2003; 76 (6): 969-973.
44. Schwarz A, Gwinner W, Hiss M, Radermacher J, Mengel M, Haller H. Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies. *Am J Transplant.* 2005; 5 (8): 1992-1996.
45. Henderson LK, Nankivell BJ, Chapman JR. Surveillance protocol kidney transplant biopsies: their evolving role in clinical practice. *Am J Transplant.* 2011; 11 (8): 1570-1575.
46. Arvizu M, Morales-Buenrostro LE. Utilidad y seguridad de las biopsias de injerto renal protocolizadas. In Mérida: STALIC; 2019.
47. Mehta R, Cherikh W, Sood P, Hariharan S. Kidney allograft surveillance biopsy practices across US transplant centers: A UNOS survey. *Clin Transplant.* 2017; 31 (5).
48. Loupy A, Vernerey D, Tinel C, Aubert O, Duong van Huyen JP, Rabant M et al. Subclinical rejection phenotypes at 1 year post-transplant and outcome of kidney allografts. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26 (7): 1721-1731.
49. Parajuli S, Joachim E, Alagusundaramoorthy S, Blazel J, Aziz F, Garg N et al. Subclinical antibody-mediated rejection after kidney transplantation: treatment outcomes. *Transplantation.* 2019; 103 (8): 1722-1729.
50. Okada M, Tomosugi T, Futamura K, Hiramitsu T, Goto N, Narumi S et al. Mid-term outcomes after treatment for antibody-mediated rejection by *de novo* donor-specific HLA antibody in renal transplant recipients: does early treatment lead to better outcomes? *Transplant Proc.* 2020; 52 (10): 3051-3057.
51. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS et al. Kidney. *Am J Transplant.* 2016; 16 Suppl 2 (Suppl 2): 11-46.
52. Sung RS, Guidinger MK, Leichtman AB, Lake C, Metzger RA, Port FK et al. Impact of the expanded criteria donor allocation system on candidates for and recipients of expanded criteria donor kidneys. *Transplantation.* 2007; 84 (9): 1138-1144.
53. Mezhich JD, Pirsch JD, Fernandez LA, Foley DP, Bellingham JM, Odorico JS et al. Differential outcomes of expanded-criteria

- donor renal allografts according to recipient age. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7 (7): 1163-1171.
54. Lloveras J, Arcos E, Comas J, Crespo M, Pascual J. A paired survival analysis comparing hemodialysis and kidney transplantation from deceased elderly donors older than 65 years. *Transplantation.* 2015; 99 (5): 991-996.
 55. Ruggenenti P, Perico N, Remuzzi G. Ways to boost kidney transplant viability: a real need for the best use of older donors. *Am J Transplant.* 2006; 6 (11): 2543-2547.
 56. Gill J, Cho YW, Danovitch GM, Wilkinson A, Lipshutz G, Pham PT et al. Outcomes of dual adult kidney transplants in the United States: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Transplantation.* 2008; 85 (1): 62-68.
 57. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA.* 2005; 294 (21): 2726-2733.
 58. Pérez-Sáez MJ, Montero N, Redondo-Pachón D, Crespo M, Pascual J. Strategies for an expanded use of kidneys from elderly donors. *Transplantation.* 2017; 101 (4): 727-45.
 59. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G et al. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med.* 2006; 354 (4): 343-352.
 60. Ende N, Zukoski CF. Emergency autopsy for the selection of donor kidneys. the use of "senile" kidneys. *JAMA.* 1965; 191 (11): 902-904.
 61. Johnson LB, Kuo PC, Dafoe DC, Drachenberg CB, Schweitzer EJ, Alfrey EJ et al. The use of bilateral adult renal allografts - a method to optimize function from donor kidneys with suboptimal nephron mass. *Transplantation.* 1996; 61 (8): 1261-1263. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8610427/>
 62. Mackenzie HS, Brenner BM. Antigen-independent determinants of late renal allograft outcome: the role of renal mass. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1996; 5 (4): 289-296.
 63. Emiroglu R, Yagmurdur MC, Karakayali F, Haberal C, Ozcelik U, Colak T et al. Role of donor age and acute rejection episodes on long-term graft survival in cadaveric kidney transplantations. *Transplant Proc.* 2005; 37 (7): 2954-2956.
 64. Alfrey EJ, Lu AD, Carter JT, Bowers V, Taylor R, Ratner L et al. The dual kidney transplant registry. *Transplant Proc.* 2001; 33 (1-2): 1099-1100.
 65. Remuzzi G, Ruggenenti P. Renal transplantation: single or dual for donors aging > or =60 years? *Transplantation.* 2000; 69 (10): 2000-2001.
 66. Remuzzi G, Grinyò J, Ruggenenti P, Beatini M, Cole EH, Milford EL et al. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant Group (DKG). *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10 (12): 2591-2598.
 67. Rigotti P, Capovilla G, di Bella C, Silvestre C, Donato P, Baldan N et al. A single-center experience with 200 dual kidney transplantations. *Clin Transplant.* 2014; 28 (12): 1433-1440.
 68. Ibrahim M, Greenhall GHB, Summers DM, Mumford L, Johnson R, Baker RJ et al. Utilization and Outcomes of Single and Dual Kidney Transplants from Older Deceased Donors in the United Kingdom. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15 (9): 1320-1329.
 69. Ekser B, Furian L, Broggiato A, Silvestre C, Pierobon ES, Baldan N et al. Technical aspects of unilateral dual kidney transplantation from expanded criteria donors: experience of 100 patients. *Am J Transplant.* 2010; 10 (9): 2000-2007.
 70. Antonieta Azancot M, Moreso F, Salcedo M, Cantarell C, Perello M, Torres IB et al. The reproducibility and predictive value on outcome of renal biopsies from expanded criteria donors. *Kidney Int.* 2014; 85 (5): 1161-1168.
 71. Wang CJ, Wetmore JB, Cray GS, Kasiske BL. The donor kidney biopsy and its implications in predicting graft outcomes: a systematic review. *Am J Transplant.* 2015; 15 (7): 1903-1914.
 72. Khalil MAM, Tan J, Khan TFT, Khalil MAU, Azmat R. Dual kidney transplantation: a review of past and prospect for future. *Int Sch Res Notices.* 2017; 2017: 1-14.

Correspondencia:

Dr. Ricardo Iván Velázquez-Silva

E-mail: ricardo.ivan.velaz@gmail.com