

11230
12

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACTORES RELACIONADOS EN EL DETERIORO DE LA
FUNCION DE ALOINJERTOS RENALES, EN PACIENTES DEL
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
DR. IGNACIO CHAVEZ

T E S I S
QUE PRESENTA:
DR. MARIO ALBERTO SEBASTIAN DIAZ
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA
(NEFROLOGIA)

TUTOR. DR. JAIME HERRERA ACOSTA
DRA. MARIA DEL CARMEN AVILA CASADO
ASESORES: DRA. MARIA VIRGILIA SOTO ABRAHAM
DR. FRANCISCO E RODRIGUEZ CASTELLANOS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D.F.

2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A todos los que creyeron y confiaron en
mi, mil gracias;
en especial a Pisis,
por su apoyo y amor incondicional*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Instituto Nacional de Cardiología

Dr. Ignacio Chávez

Departamento de Nefrología

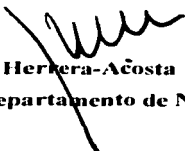
Dr. Fausse Attie
Director del Instituto



Dr. F. Guadalajara B.
Director de Enseñanza



Dr. Jaime Herrera-Acosta
Jefe del Departamento de Nefrología



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



INDICE

1. Antecedentes	1
2. Justificación del estudio	13
3. Planteamiento del problema	14
4. Hipótesis	15
5. Objetivos	15
6. Pacientes, material y métodos	
a. Diseño del estudio	15
b. Universo de trabajo	16
c. Descripción de las variables	
i. Objetivo I	18
ii. Objetivo II	22
iii. Objetivo III	24
7. Criterios de selección	
a. Criterios de inclusión	25
b. Criterios de no inclusión	26
8. Histopatología y morfometría	27
9. Estudios de Inmunohistoquímica	28
10. Análisis estadístico	29
11. Recursos materiales	29
12. Resultados	31

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

13. Resultados de acuerdo a los objetivos	
a. Objetivo I	37
b. Objetivo II	40
c. Objetivo III	44
14. Discusión	49
15. Bibliografía	53
16. Apéndice A. Tablas	58
17. Apéndice B. Figuras	62

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

E

ANTECEDENTES

La insuficiencia renal se comporta de manera progresiva en un gran número de pacientes con enfermedad parenquimatosa; incluso la progresión continua aun después de haber eliminado el agente agresor en la mayoría de los casos; por ejemplo en los casos de pielonefritis crónica el deterioro de la función renal continua, aun después de haber eliminado la infección; en las glomerulonefritis mediadas por complejos inmunes el progreso de la insuficiencia renal esta presente aun después de haber eliminado el agente causal y en casos donde el daño renal es mediado por efecto tóxico medicamentoso, este persiste y continua aun después de haber suspendido el fármaco en algunas ocasiones(2)

El ritmo de progresión de la insuficiencia renal depende la nefropatía de base, de esta manera pacientes con enfermedades glomerulares y enfermedad poliquística muestran un deterioro mas rápido que aquellos pacientes con nefropatías tubulointersticiales crónicas o nefroesclerosis hipertensiva. La progresión depende en gran medida del nivel de deterioro de la función renal y de la presencia de hipertensión, así como de la presencia y magnitud de la proteinuria.

Anualmente en los Estados Unidos los pacientes con insuficiencia renal avanzada se incrementan a un ritmo del 7 al 8%, constituyendo un 4% del total de la población que recibe atención médica, sin embargo consumen hasta 2 mil billones de dólares anuales en su tratamiento.

En México se ha estimado que hay aproximadamente 100,000 pacientes afectados por insuficiencia renal crónica que requieren un trasplante renal. En nuestro país se realizan alrededor de, 1500 trasplantes renales al año.

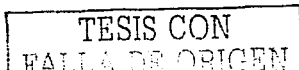
En 1998 la insuficiencia renal crónica ocupaba el decimotercer sitio en las principales causas de muerte en México, sin embargo su prevalencia ha ido en

aumento alcanzando el décimo lugar en 1999. La tasa de mortalidad por este padecimiento es de 10.9 casos por cada 100 mil habitantes, de acuerdo a las estadísticas de la Subsecretaría de Prevención y Control de Enfermedades de la Secretaría de Salud.

Actualmente según la Secretaría de salud la insuficiencia renal ocupa el lugar número nueve dentro de las principales causas de mortalidad entre los mexicanos, definida erróneamente como nefritis o nefrosis (12) , aun debajo por otras enfermedades, como son las infectocontagiosas y cáncer del tipo cervico-uterino y de mama, lo que habla de la gran prevalencia de la insuficiencia renal y del número creciente de pacientes, aunado al hecho del aumento de enfermedades crónico-degenerativas y mayor esperanza de vida entre los mexicanos, hace pensar que este número ira aumentando progresivamente, lo que implica mayor demanda de los servicios de salud y mas alternativas de tratamiento.

En los últimos años la mayor demanda de trasplante renal, como alternativa de tratamiento en los pacientes con Insuficiencia Renal, ha provocado que el sistema de Salud mexicano se reorganizó y de origen a dependencias que regulan y controlan esta opción de tratamiento; el Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) es este órgano regulador, quien en los últimos años ha reglamentado y puesto en orden el trasplante renal en México; reportando en sus estadísticas que en nuestro país se han realizado hasta el año pasado 12198 trasplantes, desde 1989, y solamente 448 el año pasado (13) ; sin embargo considerando que la Insuficiencia Renal crónica es una de las principales causas de mortalidad y que la verdadera incidencia de nefropatías crónicas esta mal determinada, la cantidad de trasplantes renales es insuficiente.

Antes de 1970 las opciones terapéuticas para los pacientes con insuficiencia renal crónica, eran limitadas; solo un pequeño número recibían diálisis de manera



regular, en parte debido a la ausencia de centros especializados, además de que únicamente se elegía a aquellos pacientes que no tenían padecimientos concomitantes.

En la década de los 80s, la disponibilidad de diálisis se incremento de manera considerable, por lo que cada vez un mayor cantidad de pacientes tenían este beneficio; sin embargo la sintomatología urémica preponderaba en este tipo de pacientes, además de que aparecieron otros padecimientos co-mórbidos, al aumentar el tiempo de sobrevida, como es el caso de la enfermedad cardiovascular, neuropatía periférica y autonómica, enfermedad ósea, entre otros.

Para la mayoría de los pacientes el trasplante renal es la única opción que ofrece una rehabilitación física y emocional, además de que se pueden reincorporar a su vida productiva de manera satisfactoria; sin embargo a pesar de un trasplante renal exitoso, los pacientes aun son susceptibles a las consecuencias a largo plazo del tiempo que estuvieron en diálisis, como consecuencia de la exposición a la uremia, aunado a las complicaciones inherentes al procedimiento del trasplante y al manejo inmunosupresor, lo que hace que este tipo de pacientes tengan una elevada morbilidad, como es el caso de la enfermedad cardiovascular, mayor susceptibilidad a enfermedades infecciosas y neoplásicas entre otras.

Desde 1988 ha habido un incremento sustancial en la sobrevida a corto y largo plazo, tanto en los pacientes transplantados de donador vivo como de cadáver; y actualmente la sobrevida a un año alcanza un 96% y 86% (1), respectivamente; así mismo la sobrevida a largo plazo ha aumentado de manera considerable durante los últimos años; sin embargo existen factores que se han involucrado en la pérdida del injerto durante el primer año, dentro de los que destacan: rechazo agudo, glomerulopatía

de novo o recurrente, nefrotoxicidad de medicamentos o muerte del paciente; mientras que la pérdida a largo plazo predomina la nefropatía crónica del injerto.

La nefropatía crónica del injerto varía de acuerdo al tiempo de seguimiento, pero ahora se sabe que es la principal causa de pérdida del injerto teniendo una prevalencia hasta del 86% (1). La nefropatía crónica del injerto es un diagnóstico histológico que se puede hacer evidente por un deterioro lento y progresivo de la función renal, el cual frecuentemente es asociado a la presencia de proteinuria, hipertensión y que generalmente se hace presente después de los 90 días postransplante (1).

La nefropatía crónica del injerto es el resultado de múltiples factores, dentro de los que destacan rechazos agudos, toxicidad de inhibidores de calcineurina, enfermedad vascular del donador, entre otros.

Las características histológicas incluyen a la fibrosis intersticial, esclerosis glomerular, esclerosis de arteriolar y atrofia tubular (1).

Se ha tratado de determinar los factores que de alguna manera pueden predecir la evolución de la nefropatía crónica del injerto o bien la pérdida del mismo; en un análisis a 156 biopsias que mostraban nefropatía crónica del injerto, seis meses después del transplante, se aplicó el Score para Nefropatía del injerto de Banff de 1997 (The Banff 1997 CAN Score) en donde se encontró que el grado de nefropatía crónica es un gran predictor de sobrevida del injerto independientemente del nivel creatinina sérica; además que la fibrosis intersticial y atrofia tubular son las características más sobresalientes de daño del injerto (16).

Utilizando este mismo método de clasificación pero en 25 biopsias seriadas (1,2,3,6 y 12 meses postransplante), se encontró que los episodios de inflamación repetidos, aun en condiciones subclínicas, pueden ocasionar disfunción del injerto a largo

plazo, e incluso se sugiere que las biopsias repetidas pueden ser necesarias para justificar un ajuste de la inmunosupresión.(17)

Existen diversos factores de riesgo que de alguna manera pueden predecir la presencia de nefropatía crónica del injerto; los cuales podemos dividir en inmunológicos y no inmunológicos; dentro de los primeros encontramos : nula paridad en haplotipos, inmunosupresión subóptima, retransplante, panel de anticuerpos reactivos elevado, rechazo agudo, múltiples rechazos, entre otros; dentro de los segundos podemos encontrar: raza ,edad, sexo del receptor, estado del donador, tiempo en diálisis, hipertrigliceridemia, hipertensión e infección por CMV (1) .

La edad es uno de los factores que se ha asociado a un mayor riesgo de nefropatía crónica del injerto, sobre todo mayores de 50 años(32), sin embargo nuestra población de pacientes con transplante renal es joven.

El tiempo en diálisis se ha observado que tiene un impacto negativo en la sobrevida del injerto; sobre todo aquellos que se mantiene por mas de 6 meses, incluso se ha hablado de que una permanencia por mas de 6 meses antes del transplante se asocia a un mayor riesgo de perdida del injerto. Una permanencia de 6-12 meses tiene un 37% de mayor riesgo de perdida del injerto, 12-24 meses 55% y 24-36 meses con un 68% de mayor riesgo de perdida del injerto en el caso de transplante de donador cadavérico y en el caso de donador vivo, los pacientes que no recibieron diálisis tienen una reducción de perdida del injerto en el primer año de un 52%, 82% en el segundo año y 86% en el tercero(1)

En 1998 Opelz y colaboradores (33) demuestran que el incremento tanto de la presión arterial sistólica y diastólica se asocia con un incremento en el riesgo de insuficiencia renal, en pacientes con transplante renal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La inmunosupresión postransplante es uno de los puntos mas difíciles con los que trata el nefrólogo, en donde un exceso de inmunosupresión puede provocar efectos adversos serios al paciente inherentes al medicamentos, además de exponerlo a una gran cantidad de infecciones oportunistas y por el contrario una dosis baja puede desencadenar un rechazo o bien en nefropatía crónica del injerto (4).

La ciclosporina A (CsA) es un medicamento inmunosupresor usado por primera vez en 1978 para prevenir el rechazo en la cirugía del transplante renal, la fórmula inicial fue vendida como Sandimmune (Novartis Pharmaceutical Corp). En la practica clínica tiene un gran impacto (a pesar de su alto costo) ya que en las dos décadas pasadas su uso ha mejorado impresionantemente el pronóstico funcional de los trasplantes de órganos previniendo la pérdida por rechazo.

La ciclosporina A tiene una absorción variable con una biodisponibilidad inconsistente en algunos pacientes; la microemulsión tiene una mejor absorción, biodisponibilidad y menor variabilidad en los pacientes. El medicamento debe ser monitorizado de acuerdo a sus niveles en sangre, y esto toma importancia los primeros 6-12 meses postransplante y es importante recalcar que los rechazos agudos se pueden presentar aun en presencia de niveles terapéuticos o altos del medicamento, e incluso los datos de toxicidad pueden aparecer aun con niveles bajos del medicamento (4). La técnica mas especifica para la medición del medicamento es a través de cromatografía liquida de alta calidad (HPLC), sin embargo la mayoría de los centros utilizan técnicas basadas en anticuerpos monoespecificos.

Los inhibidores de calcineurina forman complejos con proteínas de unión intracelulares llamadas inmunofilinas (CsA con ciclofilina y tacrolimus con FKBP12); esta interacción inhibe de manera selectiva la calcineurina, la cual es una fosfatasa

proteica necesaria para la señalización a través del receptor de linfocitos T, lo que previene la entrada de un factor nuclear necesario para la transcripción y activación de linfocitos T.

La interacción de los inhibidores de calcineurina con otros medicamentos debe de ser vigilada muy de cerca, especialmente con aquellos que se metabolizan a través del sistema de enzimas citocromo P-450; tanto tacrolimus como ciclosporina se metabolizan a través de la isoenzima P-450 3 A4 (4).

Sin embargo, a pesar de que desde la aparición de la ciclosporina la sobrevida del injerto ha aumentado sustancialmente, sus efectos en la estructura y función del riñón (nefrototoxicidad) han limitado su uso, sobre todo desde que aparecieron medicamentos con baja o nula nefrototoxicidad.

A pesar de ser un excelente inmunosupresor, el uso prolongado de CsA produce nefrototoxicidad, no solo en pacientes con trasplante renal, si no también en pacientes que han recibido otro tipo de órgano (corazón, pulmón, hígado o intestino) alcanzando una prevalencia de insuficiencia renal de un 7 a un 21% en diferentes series, y dentro del análisis multivariado se ha encontrado que el uso de inhibidores de calcineurina es un factor determinante para el deterioro de la función renal, además de otros factores (26).

Hay dos formas reconocidas de nefrototoxicidad; la primera es la aguda que se caracteriza, por la disminución súbita del filtrado glomerular y microhematuria, con hipertensión arterial en el 47% de los casos. Esta alteración se presenta con la administración de CsA en altas dosis. Microscópicamente, en la biopsia del injerto se puede observar vacuolación isométrica del epitelio tubular, apoptosis del músculo liso y edema endotelial arteriolar de tipo microangiopatía trombótica. Ya que es una lesión dependiente de la dosis, estos cambios son reversibles con la disminución de la dosis,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

suspensión de la CsA o cambio a otro tipo de inmunosupresor . La lesión aguda ocurre en 40% de los pacientes en los primeros 100 días después del trasplante . La nefrotoxicidad aguda por CsA es secundaria a la lesión de la membrana basal producida por una vasoconstricción potente y prolongada de las arteriolas eferentes , que ocasiona una disminución del flujo sanguíneo y del filtrado glomerular . La segunda forma de nefrotoxicidad por CsA, es la crónica, que es la forma más común . Esta lesión se caracteriza clínicamente por el deterioro crónico y progresivo de la función renal que es irreversible con la suspensión del medicamento (6).

La vasoconstricción inducida por la ciclosporina se atribuye a una alteración en el balance de sustancias vasoactivas, por un lado el incremento en sustancias vasoconstrictoras como tromboxano, endotelina y angiotensina II, y por otro lado una disminución en los factores vasodilatadores como prostaciclina y óxido nítrico.

Se han realizado diversos estudios en este Instituto donde se ha demostrado que la disminución del óxido nítrico, puede ser el responsable de los cambios vasculares.

Desde 1994 estudios en este Instituto, demostraron la participación del óxido nítrico en la nefrotoxicidad por la ciclosporina; los estudios demostraron que la administración crónica de ciclosporina produce vasoconstricción renal, caracterizada por incremento en la resistencia de arteriolas aferentes y eferentes, disminución del flujo plasmático renal y del coeficiente de ultrafiltración que resulta en una caída del 53% en el filtrado glomerular por nefrona única, y cuando se administro L-arginina la vasoconstricción disminuyó y el filtrado glomerular por nefrona única aumentó (7).

En estudios de micropunción en ratas nefrectomizadas se demostró que la dexametasona produce vasodilatación renal, la cual es bloqueada con la administración concomitante de L-NAME; y el efecto de la dexametasona se atribuye a niveles

corticales y medulares de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) y de la fracción inducible cortical, lo que previene la vasoconstricción renal. Estos cambios se asociaron a una mayor expresión de eNOS y a una restauración de la iNOS medular y NOS neuronal (nNOS) (8) (9).

En 1996 Wolf y colaboradores demostraron que la ciclosporina estimula de manera directa la síntesis de varios tipos de colágeno en cultivos de líneas celulares de origen tubular y que de igual forma la CsA estimula la síntesis de TGF-beta, lo que podría establecer la causa de la fibrosis intersticial en la nefrotoxicidad crónica de la ciclosporina (20).

La nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina es difícil de distinguir con la nefropatía crónica del injerto, la única forma de diferenciarlos es a través de una biopsia renal. Los hallazgos clásicos de la nefropatía crónica del injerto son las lesiones arteriales, como: necrosis fibrinoidea intravascular, infiltración celular, proliferación y esclerosis; mientras que la toxicidad inducida por tacrolimus o ciclosporina son las lesiones en las arteriolas aferentes, con depósitos proteináceos en la túnica media de patrón nodular o circular (4) y la fibrosis intersticial (11).

Se han realizado diversos estudios para tratar de definir las alteraciones encontradas en los injertos renales, después del uso de inhibidores de calcineurina; dentro de los reportes histopatológicos con el uso de inmunosupresores destaca un reporte en el año de 1992 por parte de Isoniemi y colaboradores, en un estudio clínico, prospectivo y aleatorizado, los autores analizaron 128 pacientes con trasplante renal y triple terapia inmunosupresora que incluía ciclosporina; dos años después se realizó una biopsia renal y los hallazgos fueron: la fibrosis intersticial (62%) atrofia tubular (64%), inflamación

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

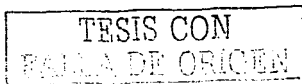
difusa (30%), gloméruloesclerosis (43%) y proliferación de la íntima de los vasos(36%)(15).

La sobrevida a largo plazo del injerto se ve limitada por la fibrosis intersticial progresiva, además del daño vascular que presenta el injerto, la cual puede ser una manifestación de toxicidad crónica por ciclosporina, nefropatía crónica, infección viral o toxicidad por otros medicamentos (7).

Desde hace varios años se ha investigado el papel que desempeña el TGF-beta en procesos patológicos tanto en modelos animales como en humanos. En episodios de rechazo agudo se ha demostrado que la expresión tanto del TGF-beta1 y de su receptor se encuentran aumentadas en el intersticio renal, siendo un reflejo de la actividad proinflamatoria de esta sustancia, al aumentar el reclutamiento de leucocitos. En el caso de la nefropatía crónica la expresión del TGF-beta, sus mensajeros y proteínas inducidas se encuentran elevadas en la corteza renal y se ha demostrado una buena correlación entre los niveles de RNAm del TGF-beta1 y la fibrosis intersticial. (14)

El TGF- β 1 es una molécula profibrótica que produce aumento de la colágena intersticial a través de varios mecanismos: 1) estimulando la acción de los fibroblastos para la síntesis de colágena y fibronectina por incremento en la expresión de los genes encargados de la síntesis de estas (39) y 2) bloqueando la degradación de la matriz extracelular al inhibir la acción de las colagenasas.

El papel del TGF-b en procesos patológicos es cada vez más estudiado. En el caso de rechazo agudo celular, el TGF-b y su receptor se han encontrado en concentraciones elevadas en el intersticio, como una manifestación del papel del TGF-b en el reclutamiento de linfocitos, además de su papel de inmunorregulador. En la nefropatía



crónica , la expresión de TGF- β , su mensajero y la inducción de proteínas se encuentra aumentado, especialmente en la corteza.

La medición del RNAm del TGF- β , se ha medido como un alternativa para la medición del TGF- β tisular, encontrando en algunos estudios correlación de manera directa con la fibrosis intersticial.

El TGF- β 1 juega un papel muy importante en la fibrogénesis; estudios en ratas con trasplante renal, las cuales tienen características muy similares con los humanos al desarrollar nefropatía crónica del injerto; muestran en biopsias seriadas un incremento gradual en la expresión del RNAm del TGF- β así como de la expresión del inhibidor de la activación del plasminógeno , un potente inhibidor de proteasas (18) ; sin embargo este hallazgo no es exclusivo de animales, en biopsias en humanos con trasplante renal en donde se ha analizado la expresión de TGF- β en sus tres isoformas (1,2 y3) así como dos de las proteínas inducidas , que sirven como marcadores de fibrosis (fibronectina y el inhibidor de la activación del plasminógeno) se ha encontrado que no solo se expresan en rechazo agudo, si no también en nefropatía crónica, lo que implica su papel determinante en la génesis de la fibrosis intersticial.

En un estudio realizado en Brasil por Vieira, demostró que en ratas con dieta baja en sal y exposición a ciclosporina por dos semanas mostraron un disminución del filtrado glomerular y un aumento en la expresión del TGF- β , además de no haber encontrado lesión arteriolar, proponiendo que las dosis bajas de ciclosporina generan fibrosis intersticial sin alterar el flujo sanguíneo renal o lesión arteriolar estructural. (24)

Se ha comprobado que medicamentos como la ciclosporina pueden inducir la expresión de TGF- β , sin embargo esto también es aplicable a otro inhibidor de calcineurina como lo es el tacrolimus, sin embargo la porción β 1, que es la mas

activa del TGF-b se expresa de manera mas activa cuando se utiliza ciclosporina, lo que apoyaría como es que este medicamento tiene la capacidad de inducir mas fibrosis intersticial (21)(24) .

Estudios en pacientes que recibieron inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) muestran que existe la expresión de otras moléculas profibróticas que se expresan de manera simultanea al TGF-b como colágena, fibronectina, metaloproteinasas (2 y 9), inhibidores de metaloproteinasas asi como osteopontina; sin embargo el estudio por Hanna demostró que existe mayor expresión de genes profibróticos en pacientes que recibieron tacrolimus, en comparación con ciclosporina (25).

La expresión del TGF-b se comporta de manera progresiva, como lo han demostrado estudios que realizan biopsia seriadas, demostrando que la expresión de TGF-beta se hace presente desde una semana después del transplante renal y con incremento gradual hasta mas allá de los 6 meses, además de que no hubo diferencia a pesar del tipo de donador, presencia de rechazo agudo y tipo de inhibidor de calcineurina y que no existe correlación entre la expresión de TGF-beta y el filtrado glomerular en ningún momento en el periodo postransplante (22) .

El tratar de establecer una correlación entre la expresión del TGF-beta y el deterioro de la función renal, ha mostrado resultados variables; en un estudio donde se analizaron 40 pacientes transplantados con su respectiva biopsia renal y con demostración de la presencia de fibrosis intersticial, encontraron que el 72 % de los pacientes expresaron altos niveles de TGF-beta intrarrenal y que este grupo de pacientes mostraron un deterioro de la función renal a una velocidad de 19.5 ± 17.3 ml/min/año ; en contraste con los pacientes que mostraron una baja expresión de TGF-beta o nula

expresión, con un deterioro de 6.2+4.1 ml/min/año, lo que sugiere que la expresión de TGF-beta predispone a mayor deterioro de la función renal de manera directa (24).

No existe un consenso acerca si se debe o no retirar la ciclosporina con el fin de evitar la toxicidad crónica del medicamento y mucho menos los criterios para la selección de pacientes y la manera de retirarla; algunos centros son capaces de retirar la CsA con un riesgo pequeño de rechazo debido a la manera meticulosa de elegir pacientes y debido a la eliminación del medicamento de una manera lenta (3).

JUSTIFICACIÓN

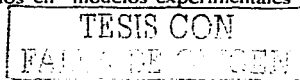
En México el trasplante renal es la mejor opción para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica avanzada.

En el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", se efectúan aproximadamente 40-50 trasplantes renales al año, de estos mas del 90 %, son de donadores vivos, el resto son de donadores cadavéricos, de los cuales se observa una sobrevida a un año por arriba del 90%.

Existen diversos factores relacionados con la sobrevida del injerto, tanto a corto como a largo plazo. Uno de los factores involucrados con el deterioro de la función renal, es el uso de los inhibidores de calcineurina, específicamente la ciclosporina.

La lesión por ciclosporina se puede expresar de dos maneras, una toxicidad aguda, dosis dependiente y potencialmente reversible y una segunda, la denominada toxicidad crónica por ciclosporina.

La toxicidad crónica por ciclosporina se caracteriza clínicamente por el deterioro crónico y progresivo de la función renal que es irreversible con la suspensión del medicamento. Algunos estudios realizados en modelos experimentales sugieren



que el daño vascular juega un papel importante en la patogénesis de la nefrotoxicidad crónica por CsA, sin embargo, esto aún no ha sido comprobado. La nefrotoxicidad crónica se caracteriza histológicamente por bandas corticales de fibrosis o fibrosis difusa intersticial que se divide en grados de acuerdo al porcentaje de superficie afectada (I: 10-25%, II: >25-40% y III: >40%) y se presenta en todos los pacientes (100%) que la reciben por más de 6 meses CsA. También se observa vacuolación tubular y arteriopatía. La arteriopatía consiste en el daño vascular intenso que se manifiesta con depósitos nodulares de una proteína hialina en la pared de las arteriolas hiliares y de las arterias interlobulares con vacuolación del citoplasma de las células musculares lisas de los mismos vasos. La arteriopatía es la lesión morfológicamente más característica de la nefropatía crónica por CsA y se presenta en el 70% de los pacientes transplantados que reciben este medicamento por más de 6 meses. Posterior a la suspensión de la CsA, se ha observado que la vacuolación tubular y la arteriopatía pueden disminuir en intensidad, a diferencia de la fibrosis que es irreversible e incluso puede aumentar después de la suspensión del medicamento. Por lo tanto la fibrosis intersticial es considerada como la lesión directamente responsable de la pérdida del injerto. Sin embargo, el mecanismo por el cual hay sustitución del intersticio renal normal por fibrosis no se conoce en el humano; además de que se ha considerado que existen otros factores involucrados, tanto en la toxicidad por ciclosporina como en el daño intersticial.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe relación entre factores no inmunológicos, ciclosporina y la expresión de TGF b con la fibrosis intersticial del injerto renal, y de que manera repercuten estas alteraciones en la función del injerto?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPÓTESIS

Los pacientes con trasplante renal de donador vivo relacionado que han tomado ciclosporina al menos seis meses, muestran fibrosis intersticial, pudiendo ser efecto de los inhibidores de calcineurina, sin embargo existen otros factores no-inmunológicos involucrados, además de la expresión tisular de TGF- β 1 la cual puede inducir fibrosis intersticial; además de que esta fibrosis intersticial repercute de manera importante en la función del injerto.

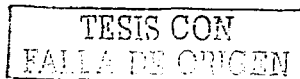
OBJETIVOS

- I. Correlacionar factores de riesgo no-inmunológicos (colesterol, triglicéridos, ácido úrico, hematocrito, leucocitos totales, presión arterial media, nivel de ciclosporina sérica, tiempo de uso de ciclosporina y función renal postrasplante) en la fibrosis intersticial, en pacientes que recibieron trasplante renal de donador vivo
- II. Determinar de que manera influyen el grado de lesión intersticial en la función renal, expresada en creatinina sérica, proteinuria y depuración de creatinina
- III. Determinar si la expresión de TGF β se correlaciona con la fibrosis intersticial

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio transversal.



UNIVERSO DE TRABAJO

Se incluyeron a todos los pacientes del servicio de Nefrología y Patología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" con transplante renal de donador vivo , función renal estable (sin un incremento de mas del 50% del valor de creatinina sérica entre una consulta y otra) desde el periodo postransplante e inmunosupresión basada en azatioprina, prednisona y CsA; además de que cuenten con biopsia renal del injerto inmediata y una segunda biopsia para valorar fibrosis intersticial.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

OBJETIVO I

VARIABLES INDEPENDIENTES

1. Edad
2. Sexo
3. Talla
4. Peso
5. Superficie Corporal
6. Índice de masa corporal
7. Presión arterial sistólica
8. Presión arterial diastólica
9. Presión arterial media
10. Niveles de ciclosporina
11. Tiempo de uso de ciclosporina
12. Hematocrito
13. Leucocitos totales

14. Ácido úrico
15. Colesterol
16. Triglicéridos
17. Creatinina postransplante

VARIABLE DEPENDIENTE

- 1 Fibrosis intersticial

OBJETIVO II

VARIABLES INDEPENDIENTES

- 1 Fibrosis intersticial

VARIABLES DEPENDIENTES

1. Creatinina sérica en promedio durante el todo el período de seguimiento
2. Creatinina sérica postransplante
3. Creatinina prebiopsia
4. Depuración de creatinina en orina de 24 horas
5. Filtrado glomerular calculado
6. Caída del filtrado glomerular entre la creatinina postransplante y la prebiopsia
7. Proteinuria

OBJETIVO III

VARIABLES INDEPENDIENTES

- 1 Expresión tisular renal de TGF b

VARIABLES DEPENDIENTES

1. Fibrosis intersticial expresada en porcentaje

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

OBJETIVO I

1. Correlacionar factores de riesgo no-inmunológicos (edad, sexo, talla, peso, superficie corporal, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, presión arterial media, niveles de ciclosporina, tiempo de exposición a ciclosporina, hematocrito, leucocitos totales, ácido urico, colesterol, triglicéridos y nivel de creatinina de los dos primeros meses postransplante) en la fibrosis intersticial, en pacientes que recibieron transplante renal de donador vivo

VARIABLES INDEPENDIENTES

1. **Edad:** se expreso en años cumplidos al momento del transplante
Tipo de variable: cuantitativa continua
Escala de medición: Cuantitativa de razón
2. **Sexo:** genero masculino o femenino
Tipo de variable: numérica
Escala de medición : nominal
3. **Talla:** expresada en centímetros y medida al momento del transplante
Tipo de variable: cuantitativa continua
Escala de medición: Cuantitativa de razón

4. **Peso:** se utilizo el promedio de los pesos registrados en kilogramos, desde el periodo postransplante inmediato, hasta la última medición , previa a la biopsia de retiro de ciclosporina.
Tipo de variable: cuantitativa continua
Escala de medición: Cuantitativa de razón
5. **Superficie corporal:** se realizo con el promedio de peso y talla, utilizando la formula de Dubois (26)
Tipo de variable: cuantitativa continua
Escala de medición: Cuantitativa de razón
6. **Índice de masa corporal:** se realizo con el promedio de peso y talla, según la formula de Calle(27)
Tipo de variable: cuantitativa continua
Escala de medición: Cuantitativa de razón.
7. **Presión arterial sistólica:** definida como el promedio de todas las determinaciones realizadas por un médico y asentadas en el expediente desde el periodo postransplante inmediato hasta previo a la segunda biopsia renal
Tipo de variable : cuantitativa continua
Escala de medición : cuantitativa de razón
8. **Presión arterial diastólica:** definida como el promedio de todas las determinaciones realizadas por un médico y asentadas en el expediente desde el periodo postransplante inmediato hasta previo a la segunda biopsia renal
Tipo de variable : cuantitativa continua
Escala de medición : cuantitativa de razón

9. **Presión arterial media** : definida como un tercio de la suma de la presión arterial sistólica mas 2 veces la presión arterial diastólica, tomando en cuenta el promedio de todas las mediciones realizadas por un médico y asentadas en el expediente desde el periodo postransplante inmediato hasta la previa a la biopsia renal.

Tipo de variable : cuantitativa continua

Escala de medición : cuantitativa de razón

10. **Niveles de ciclosporina** : fue el promedio de las mediciones realizadas por laboratorio central del Instituto Nacional de Cardiología, tomado en cuenta todas las determinaciones desde el momento del transplante hasta el ultimo, previo a al biopsia para retiro de ciclosporina

Tipo de variable : cuantitativa continua

Escala de medición : cuantitativa de razón

11. **Tiempo de exposición a ciclosporina** : determinado por el número de meses que usó el paciente ciclosporina, es decir desde el periodo postransplante inmediato hasta la segunda biopsia.

Tipo de variable : cuantitativa continua

Escala de medición : cuantitativa de razón

12. **Hematocrito** : representando la proporción de glóbulos rojos a plasma, en la sangre circulante, tomándose en cuenta el promedio de todas las determinaciones desde el momento del transplante hasta previo a la biopsia para retiro de ciclosporina

Tipo de variable : cuantitativa continua

Escala de medición : cuantitativa de razón

13. **Leucocitos totales** : se tomó en cuenta el valor promedio de todas las determinaciones tomadas desde el momento del transplante hasta el ultimo, previo a

TESIS CON
FALLA DE COPIA

al biopsia para retiro de ciclosporina, expresado en el número de células por milímetro cúbico.

Tipo de variable : cuantitativa continua

Escala de medición : cuantitativa de razón

14. **Ácido úrico**: expresado en miligramos por decilitro y tomando en cuenta el promedio de todas las determinaciones desde el momento del trasplante hasta previo a la biopsia para retiro de ciclosporina

Tipo de variable : cuantitativa continua

Escala de medición : cuantitativa de razón

15. **Coolesterol** : expresado en miligramos por decilitro y tomando en cuenta el promedio de todas las determinaciones desde el momento del trasplante hasta previo a la biopsia para retiro de ciclosporina

Tipo de variable : cuantitativa continua

Escala de medición : cuantitativa de razón

16. **Triglicéridos** : expresado en miligramos por decilitro y tomando en cuenta el promedio de todas las determinaciones desde el momento del trasplante hasta previo a la biopsia para retiro de ciclosporina

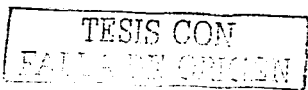
Tipo de variable : cuantitativa continua

Escala de medición : cuantitativa de razón

17. **Creatinina postransplante** : promedio de las determinaciones séricas de los dos primeros meses postransplante, expresada en miligramos por decilitro

Tipo de variable : cuantitativa continua

Escala de medición : cuantitativa de razón



18. Porcentaje de fibrosis inicial. Porcentaje de tejido fibroso en la biopsia inmediata.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Escala de medición: cuantitativa de razón (porcentaje de superficie cortical afectada).

VARIABLE DEPENDIENTE

Fibrosis intersticial

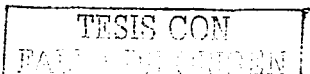
1. **Fibrosis intersticial:** sustitución del intersticio renal por fibroblastos y tejido conectivo. Estos datos fueron valorados con la tinción de tricrómico de Mallory porque esta tiñe al tejido conectivo de color azul verdoso. Se midió en porcentajes la superficie cortical afectada. Inicialmente con un método semicuantitativo calculando el porcentaje en el microscopio de luz de la siguiente manera: 1 a 25% (grado 1), >25 a (grado 2) . Posteriormente se midió a través de un analizador de imágenes, el resultado se obtuvo del porcentaje de superficie cortical afectada en 10 campos no cruzados a un aumento 40x'.

Tipo de variable: cualitativa ordinal y cuantitativa continua.

Escala de medición: Cualitativa ordinal (grados de fibrosis) y cuantitativa de razón (porcentaje de superficie cortical afectada).

OBJETIVO II

Determinar de que manera influyen el grado de lesión intersticial en la función renal, expresada en creatinina sérica, depuración de creatinina y cambio de la función renal desde el periodo postransplante inmediato a la previa a la segunda biopsia



VARIABLES INDEPENDIENTES

1. Fibrosis intersticial

VARIABLES DEPENDIENTES

- 1. Creatinina sérica :** Expresada en miligramos por decilitro y tomando en cuenta el promedio de todas las determinaciones realizadas desde el periodo del trasplante inmediato hasta la previa a la realización de la biopsia renal.

Tipo de variable : cuantitativa continua

Escala de medición : cuantitativa de razón

- 2. Creatinina sérica postrasplante:** Expresada en miligramos por decilitro y tomando en cuenta el promedio de todas las determinaciones desde el periodo postrasplante inmediato hasta dos meses después

Tipo de variable : cuantitativa continua

Escala de medición : cuantitativa de razón

- 3. Creatinina sérica prebiopsia:** Expresada en miligramos por decilitro y tomando en cuenta el promedio de todas las determinaciones, dos meses antes de la segunda biopsia

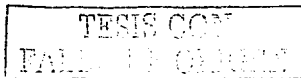
Tipo de variable : cuantitativa continua

Escala de medición : cuantitativa de razón

- 4. Depuración de creatinina en orina de 24 horas:** se tomo el promedio de todas las determinaciones posteriores al trasplante, expresadas en mililitros minuto

Tipo de variable : cuantitativa continua

Escala de medición : cuantitativa de razón



5. **Filtrado glomerular calculado:** realizada a través de la fórmula del Dr. Levey (29), utilizando el peso y nivel de albúmina posterior al trasplante y comparándose con los últimos valores previos a la biopsia renal.

Tipo de variable : cuantitativa continua

Escala de medición : cuantitativa de razón

6. **Caida del filtrado glomerular calculado :** entre el promedio de los dos primeros meses postrasplante y dos meses previos a la segunda biopsia, expresado en ml/min/1.73m²

Tipo de variable : cuantitativa continua

Escala de medición : cuantitativa de razón

7. **Proteinuria :** expresada en miligramos día, utilizando el promedio de las mediciones posteriores al trasplante, hasta previo a la segunda biopsia renal

Tipo de variable : cuantitativa continua

Escala de medición : cuantitativa de razón

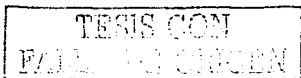
OBJETIVO III

Determinar si la expresión de TGF b se correlaciona con la fibrosis intersticial

VARIABLES INDEPENDIENTES

1. Expresión del factor transformador del crecimiento $\beta 1$: se utilizó un corte de tejido fijado en formalina / buffer de fosfatos al 10% e incluido en parafina, de 3 micras de espesor y a través de la técnica de inmunoperoxidasa indirecta se marcarán las células que estén expresándolo. Se medirá a través de un analizador de imágenes con el que se obtendrá un promedio de 10 campos no cruzados de intersticio a un aumento de 40x.

El valor normal en el intersticio renal cortical en humanos es de 0.



Escala de medición: cuantitativa de razón.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

VARIABLES DEPENDIENTES

1. **Fibrosis intersticial:** sustitución del intersticio renal por fibroblastos y tejido conectivo. Estos datos fueron valorados con la tinción de tricrómico de Mallory porque esta tiñe al tejido conectivo de color azul verdoso. Se medio en porcentajes la superficie cortical afectada. Inicialmente con un método semicuantitativo calculando el porcentaje en el microscopio de luz de la siguiente manera: 1 a 25% (grado 1), >25 (grado 2). Posteriormente se medirá a través de un analizador de imágenes, el resultado se obtendrá del porcentaje de superficie cortical afectada en 10 campos no cruzados a un aumento 40x.

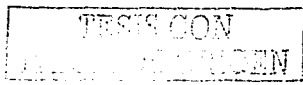
Tipo de variable: cualitativa ordinal y cuantitativa continua.

Escala de medición: Cualitativa ordinal (grados de fibrosis) y cuantitativa de razón (porcentaje de superficie cortical afectada).

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Ausencia de datos clínicos y de laboratorio de rechazo agudo del injerto (dolor localizado en el sitio del injerto, hiperestesia local, elevación de creatinina sérica)
2. Función renal estable determinada por ausencia de la elevación de creatinina sérica de mas del 50% de su valor entre una consulta y otra
3. Ausencia de datos histológicos de rechazo por medio de la biopsia del injerto, de acuerdo a los criterios histológicos actuales para rechazo renal
4. Pacientes que tengan 6 o más meses con inmunosupresión a base de Cs A.



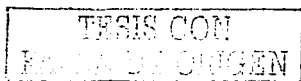
5. Pacientes que desde el momento del trasplante se les haya administrado el mismo esquema de inmunosupresión azatioprina , prednisona y Ciclosporina A.
6. Pacientes que cuenten con biopsia inmediata del injerto sin alteraciones histológicas que contribuyan a desarrollar fibrosis intersticial (glomerulopatía primaria, arteriolo-nefroesclerosis y daño tubulointersticial).
7. Pacientes que acepten participar en el protocolo firmando una carta de consentimiento.

CITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1. Cuando la segunda biopsia renal del injerto presente datos histológicos de recidiva de la enfermedad primaria causante de insuficiencia renal crónica.
2. Cuando la biopsia renal del injerto previa al retiro de Cs A presente datos histológicos de infección viral (citomegalovirus, herpes virus, poliomavirus).
3. Cuando las biopsias renales del injerto inmediata y/o segunda del mismo paciente, no correspondan histológicamente a corteza renal.

PROCEDIMIENTOS

Todos aquellos pacientes que hayan recibido un trasplante renal , de donador vivo relacionado, en el Instituto Nacional de Cardiología ingresaran al estudio; siempre y cuando hayan tenido función renal estable, y hayan usado ciclosporina A, al menos por 6 meses posterior al trasplante. Los pacientes deben haber recibido además de ciclosporina, azatioprina y prednisona; deben contar con biopsia inmediata al trasplante y una segunda biopsia seis meses al menos después . Las biopsias se realizarán por punción con aguja automática del número 14 bajo guía ultrasonográfica con transductor de 200mHz.



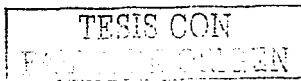
TEJIDO CONTROL.

Como tejido control se utilizarán biopsias renales del injerto inmediatas, tomadas al momento del trasplante (biopsia inmediata del injerto renal).

HISTOPATOLOGÍA Y MORFOMETRÍA

Cada biopsia constará de dos o tres cilindros de tejido renal, uno o dos serán fijados en formalina/buffer de fosfatos al 10% e incluidos en parafina. Del tejido incluido en parafina se realizarán 8 cortes a 3 micras los cuales serán teñidos con: hematoxilina y eosina (3) ácido peryódico de Schiff (PAS) (3), tricrómico de Mallory (1) y metenamina de plata (1). Cada biopsia será examinada por dos patólogos diferentes quienes no conocerán la duración de la terapia con Cs A.

El diagnóstico de fibrosis intersticial se realizará en presencia de fibrosis difusa o bandas acelulares de fibrosis cortical. La cantidad de fibrosis será inicialmente evaluada usando un método semicuantitativo con diferentes grados (grado 1: 1-25%, grado 2: > 25%). Para determinar la certeza de esta evaluación semicuantitativa, la cantidad de fibrosis se cuantificará utilizando morfometría. Este método se basa en el análisis computarizado de imágenes. En concreto, para cada biopsia se tomarán 10 campos no cruzados de intersticio cortical renal examinados a 800 aumentos, utilizando un microscopio de campo claro (Olimpus 50X, objetivo 40X y oculares 20X) se estudiará el 80% de la corteza de cada muestra y cada campo se capturará con una cámara de video digital (CoolSnap-Plus). Cada imagen será procesada en una computadora usando Image-Pro-Plus, un software procesador de imagen (Image-Pro INC, Media Cybernetics). Utilizando la capacidad de reconocimiento de color en este software y la especificidad



hacia el azul verdoso de la colágena en los cortes teñidos con tricrómico de Mallory se seleccionarán las áreas de fibrosis. Después de esta selección, las áreas de fibrosis serán cuantificadas (con unidades pixel) usando el software del analizador de imágenes. Para cada campo la cantidad de fibrosis será expresada en una fracción de área túbulo-intersticial (un área de fibrosis puede abarcar un campo). Finalmente, para cada biopsia la cantidad de fibrosis cortical será obtenida por los resultados de 10 campos, expresado en porcentaje.

ESTUDIOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA

De cada biopsia se efectuaron cortes a 3 micras de tejido fijado en formalina al 10% y procesado en parafina para estudio de inmunohistoquímica por la técnica de inmunoperoxidasa indirecta convencional utilizando el complejo streptavidina-biotina-peroxidasa (ABC) con el anticuerpos primario a TGF- β 1 (Biosolec, Santa Cruz Biotechnology, Inc). La interpretación del resultado de la técnica de inmunoperoxidasa indirecta realizada con todos los anticuerpos se llevo a cabo con el analizador de imágenes descrito anteriormente utilizando 10 campos no cruzados examinados a 800 aumentos.

El tejido fijado en nitrógeno líquido será utilizado para efectuar cortes de 5 micras a través de un crióstato y por medio de la técnica de inmunofluorescencia directa, incubando el tejido con anticuerpos marcados con isotiocianato de fluoresceína contra IgG, IgA, IgM, C1q, C3c, C3d, fibrinógeno, albúmina, kappa y lambda. Estos cortes se revisarán en un microscopio de fluorescencia (Olimpus 50X), con filtro azul. Para descartar la presencia de complejos inmunes que formen parte de una glomerulopatía del donador (en la biopsia inmediata) o una recidiva de la enfermedad primaria (biopsia previa al retiro de CsA).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

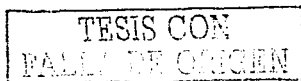
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se expresaran las variables numéricas continuas en promedio, como medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión. Se utilizo tanto el programa de Excel para el análisis estadístico, SPSS versión 10 para Windows y el programa GraphPad Prism 3.02, para calculo de prueba de T pareada y realización de figuras.

1. **OBJETIVO 1.** Correlación bivariada con método Pearson
2. **OBJETIVO 2.** Correlación bivariada con método de Pearson. Prueba de T pareada para variables con distribución normal y Mann-Withney para variables con distribución no normal.
3. **OBJETIVO 3.** Correlación bivariada con método de Spearman. Prueba de T pareada
Valor de $P < 0.05$ para ser significativa

RECURSOS MATERIALES

1. Laboratorio de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"
2. Formalina/buffer de fosfatos al 10%
3. Buffer de fosfatos
4. Parafina (Sigma)
5. Histoquinett
6. Resina entellan (Sigma)
7. Medio de montaje para fluorescencia (Sigma)
8. Crióstato.
9. Microtomo.
10. Portaobjetos.



11. Cubreobjetos.
12. Cuchillas desechables.
13. Tren de tinciones para HE, PAS, tricrómico de Mallory y metenamina de Jones.
14. Microscopio de campo claro y de epifluorescencia (Olimpus 50X).
15. Analizador de imágenes imagePro-Plus (Media Cibernetics).
16. Cámara digital CoolSnap-Plus.

TESIS CON
FALLA DE COPIADO

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 168 pacientes con trasplante renal, de los años de 1998 al 2001, en este Instituto.

De los 168 pacientes se excluyeron del estudio debido a diferentes causas, dentro de las que destacan, donador cadavérico (17), presencia de rechazo agudo en el periodo postransplante inmediato (8), pacientes perdidos o finados (10), inmunosupresión primaria con tacrolimus (8), pacientes sin biopsia inicial (77), pacientes con biopsia inicial pero con material inadecuado (2) y el total de pacientes incluidos en el estudio fue de 46. (V. Apéndice. Tabla 1)

Los datos recolectados de los expedientes (características clínicas y de laboratorios de los pacientes) fueron inicialmente capturados en una hoja de cálculo del programa Excel, se codificó, ordenó y se realizaron los cálculos de superficie corporal, índice de masa corporal y filtrado glomerular según la fórmula de Levey en el mismo programa; posteriormente los datos fueron transferidos y analizados en el programa SPSS 10.0 para Windows.

Las características epidemiológicas de nuestra población mostraron , una población joven con una edad promedio de 31.5 ± 9.56 años, con un tiempo de espera en lista de trasplante renal de 13.71 ± 4.40 meses y con un promedio que muestra un adecuado índice de masa corporal. Tabla2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Características Demográficas

	Promedio	D.E.	Mínimo	Máximo
Edad (en meses)	31.5	9.56	18.0	56.0
Tiempo en diálisis (en meses)	13.7	14.40	.0	72.0
Tiempo con CsA (meses)	12.7	6.21	4.0	32.0
Talla (cm)	160.9	8.24	140.0	178.0
Peso (Kg)	62.5	10.39	43.6	94.9
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	24.3	4.41	15.2	37.1
Superficie corporal (m ²)	1.7	.15	1.4	2.1

Tabla 2

En cuanto a la distribución por sexo, el mayor porcentaje correspondió al sexo masculino, 67.4% vs. 32%. (V. Apéndice. Tabla 3)

Las características demográficas mostraron una población joven, cuya distribución muestra una edad promedio de 31.52 ± 9.56 años. (V. Apéndice. Tabla 4)

Durante el seguimiento en el periodo postransplante, una de las variables evaluadas, fue la presión arterial, la cual demuestra un adecuado control en este grupo de pacientes, $131 \pm 12 / 85 \pm 2$ mmHg, sin embargo existen pacientes que se encuentran con descontrol de la presión arterial ($179/105$ mmHg) (V. Apéndice. Tabla 5)

Se realizaron mediciones de laboratorio en el periodo postransplante, con una periodicidad de 1 a 3 meses, los resultados demuestran un adecuado nivel de hemoglobina, pero una elevación del nivel de lípidos, tal como se ha reportado en otros estudios, donde se ha utilizado la ciclosporina como inmunosupresor, existiendo pacientes que mostraron niveles de triglicéridos hasta de 500mg/dl y colesterol total de 329mg/dl. Tabla 6

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Exámenes de laboratorio

	Promedio	DE	Mínimo	Máximo
Níveis de CsA	176.56	51.81	9.02	260.27
Hemoglobina	13.11	1.63	8.32	17.10
Hematocrito	39.15	5.25	24.96	51.00
Leucocitos totales	8.17	2.04	5.30	15.41
Urato	6.40	1.55	2.66	9.77
Colesterol	206.92	48.53	125.33	329.13
Triglicéridos	200.31	88.25	43.75	500.33
Albumina	3.95	.49	2.43	5.03

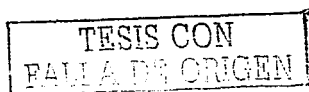
Tabla 6

Los pacientes de acuerdo a su evolución clínica fueron sometidos a una biopsia renal después del trasplante renal para valorar el estado del injerto y de esta manera intentar cambio o suspensión de inmunosupresor, por lo que el tiempo de exposición a ciclosporina es variable en este tipo de pacientes, existiendo pacientes con un tiempo mínimo de 4 meses y máximo de 32 meses, pero con un promedio de 12.72 meses.

(V. Apéndice, Tabla 7)

El programa de trasplante de renal del Instituto Nacional de Cardiología, tiene un movimiento constante, sin embargo este tiempo varía de acuerdo a que los protocolos de estudios tanto de donador como de receptor se encuentren completos o bien a la disponibilidad de infraestructura o personal médico, por lo que los tiempos de espera en la lista de trasplante son variables, por lo que el tiempo en que se mantienen los pacientes en diálisis es variable, nuestro estudio demostró un promedio de 13.74 ± 14.40 meses.

(V. Apéndice, Tabla 8)

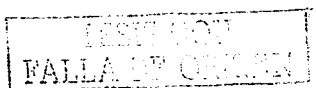


En cada visita se hace un calculo de depuración de creatinina en orina de 24 horas, sin embargo debido a las variaciones a las que presenta por errores en la técnica, se realizó un calculo de depuración de creatinina con la formula de Levey, la cual ha demostrado una correlación buena con la depuración de inulina y iodo-talamato; así mismo en cada visita se realiza medición de proteinuria en orina de 24 hrs.; la tabla 9 muestra el promedio de estas determinaciones durante todo el seguimiento.

Función Renal

	Promedio	D.E.	Valor mínimo	Valor máximo
CrS (mg/dl)	1.55	.39	.98	2.83
BUN (mg/dl)	22.50	6.69	12.26	47.00
FG calculado en el seguimiento (ml/min/1.73m ²)	56.45	14.68	24.56	89.93
DCr en orina de 24 hrs (ml/min)	51.14	11.52	23.25	74.92
Proteinuria (gr/día)	147.47	201.58	.00	902.00
CrS postransplante (mg/dl)	1.44	.36	.92	2.37
BUN postransplante (mg/dl)	22.28	7.50	10.96	44.00
FG calculado postransplante (ml/min/1.73m ²)	59.70	15.45	30.14	94.86
CrS prebiopsia (mg/dl)	1.61	.47	1.06	3.20
BUN prebiopsia (mg/dl)	22.82	8.55	10.67	57.67
FG calculado prebiopsia (ml/min/1.73m ²)	55.61	15.39	21.20	90.58

Tabla 9



Debido a que la función renal no es la misma en el periodo postransplante inmediato en todos los pacientes, debido a múltiples factores como puede ser necrosis tubular que puede condicionar retardo en el inicio de la función renal y que esta función no es la misma conforme va transcurriendo el tiempo, se decidió hacer una comparación en la función renal entre los dos primeros meses postransplante y los dos meses previos a la realización de la biopsia renal, y de esta manera calcular el porcentaje de cambio y disminución de la función renal.

Al comparar la función renal entre los dos primeros meses postransplante y los dos meses antes de la segunda biopsia, observamos que en el caso de la creatinina sérica hay un aumento de 1.44 ± 0.36 a 1.61 ± 0.47 mg/dl y en el caso del filtrado glomerular calculado por la fórmula de Levey hay un decremento de 4.09 ± 10.76 ml/min/1.73m², equivaliendo a un descenso del $5.7 \pm 18.10\%$ del filtrado glomerular. (V. Apéndice. Tabla 10)

Del total de pacientes, existe un subgrupo de 38 a los que se les analizó fibrosis intersticial y expresión de TGF- β 1

La fibrosis intersticial se evaluó de manera objetiva con un analizador de imágenes para evitar la apreciación subjetiva; los resultados demuestran que a pesar de un protocolo de donación totalmente normal, encontramos pacientes con fibrosis intersticial en la primera biopsia. Tabla 11

	*% de fibrosis en biopsia inicial	*% de fibrosis en biopsia final
Promedio	7.00	27.81
D.E.	5.51	19.39
Valor mínimo	.00	.00
Valor máximo	21.78	89.93

Tabla 11

De los 47 pacientes incluidos en el estudio a 38 de ellos se realizo la medición del porcentaje de expresión de TGF-beta1 , tanto en la biopsia inicial como en la segunda. **Tabla 12**

	% de expresión de TGF-beta en la primera biopsia	% de expresión de TGF-beta en la segunda biopsia
Promedio	5.83	22.78
D.E.	6.00	15.71
Valor mínimo	.00	4.00
Valor máximo	23.11	68.71

Tabla 12

Como se puede observar en esta tabla, existen pacientes que presentaron expresión de TGF-beta1 desde la biopsia inmediata al trasplante , con un porcentaje variable.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS DE ACUERDO A LOS OBJETIVOS

OBJETIVO I.

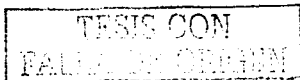
Correlacionar factores de riesgo no-inmunológicos (edad, sexo, talla, peso, superficie corporal, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, presión arterial media, niveles de ciclosporina, tiempo de exposición a ciclosporina, hematocrito, leucocitos totales, ácido úrico, colesterol, triglicéridos y nivel de creatinina de los dos primeros meses postransplante) en la fibrosis intersticial, en pacientes que recibieron transplante renal de donador vivo

Se realizo una correlación biviada con método de Pearson, para intentar establecer una correlación entre los factores de riesgo no inmunológicos y otros factores de riesgo conocidos para el desarrollo de fibrosis intersticial. **Tabla 13**

En la tabla número 13 se puede observar los resultados de la correlación biviada, utilizando el método de Pearson, tanto para grado de fibrosis intersticial (G1 y G2) como para el porcentaje de fibrosis intersticial en la segunda biopsia; intentando realizar una correlación con aquellos factores no inmunológicos que podrian generar fibrosis intersticial, incluyendo la misma fibrosis intersticial que existe en la primera biopsia.

Los resultados muestran que para el grado de fibrosis intersticial existe correlación con el peso promedio durante todo el seguimiento y peso en los dos primeros meses postransplante

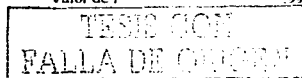
Uno de los resultados mas llamativos es la correlación existente entre el grado de fibrosis en la segunda biopsia y la fibrosis intersticial en la primera biopsia de manera significativa.



Al observar los resultados de la correlación bivariada para el porcentaje de fibrosis intersticial únicamente observamos que existe correlación intensa y estadísticamente significativa con el grado de fibrosis y que nuevamente la fibrosis en la primera biopsia y que los demás parámetros que habían tenido correlación con el grado de fibrosis no aparecen.

Correlación bivariada con método de Pearson

		Grado de Fibrosis en la segunda biopsia	% de fibrosis en la segunda biopsia
Grado de fibrosis en la segunda biopsia	Correlación de Pearson	1.000	.794 **
	Valor de P	.	.000
% de fibrosis en la segunda biopsia	Correlación de Pearson	.794 **	1.000
	Valor de P	.000	.
% de fibrosis en la primera biopsia	Correlación de Pearson	.428 **	.598 **
	Valor de P	.003	.000
Edad	Correlación de Pearson	-.025	-.051
	Valor de P	.867	.737
Sexo masculino	Correlación de Pearson	-.202	-.191
	Valor de P	.179	.203
Sexo femenino	Correlación de Pearson	.202	.191
	Valor de P	.179	.203
Tiempo en diálisis	Correlación de Pearson	.212	.040
	Valor de P	.158	.790
Tiempo de exposición a CSA	Correlación de Pearson	-.094	-.009
	Valor de P	.536	.954
Talla	Correlación de Pearson	.038	-.073
	Valor de P	.803	.632
Peso	Correlación de Pearson	-.326 *	-.209
	Valor de P	.027	.163
Índice de masa corporal	Correlación de Pearson	-.140	-.208
	Valor de P	.355	.165
Superficie corporal	Correlación de Pearson	-.104	-.195
	Valor de P	.491	.194
CrS postransplante	Correlación de Pearson	-.001	.167
	Valor de P	.997	.267

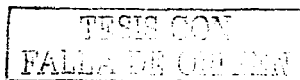


FG calculado postransplante	Correlación de Pearson	-.096	-.190
	Valor de P	.525	.205
Peso postransplante	Correlación de Pearson	-.301 *	-.213
	Valor de P	.042	.155
SC postransplante	Correlación de Pearson	-.262	-.204
	Valor de P	.078	.173
IMC postransplante	Correlación de Pearson	-.289	-.153
	Valor de P	.052	.311
Presión arterial sistólica	Correlación de Pearson	-.203	-.211
	Valor de P	.177	.159
Presión arterial diastólica	Correlación de Pearson	-.168	-.176
	Valor de P	.266	.242
Presión arterial media	Correlación de Pearson	-.206	-.215
	Valor de P	.170	.151
Proteinuria de 24 hrs	Correlación de Pearson	.118	.151
	Valor de P	.434	.318
Niveles de CsA	Correlación de Pearson	-.147	.052
	Valor de P	.330	.732
Hematocrito	Correlación de Pearson	-.049	-.155
	Valor de P	.746	.302
Leucocitos totales	Correlación de Pearson	-.018	.009
	Valor de P	.906	.955
Urato	Correlación de Pearson	-.005	.165
	Valor de P	.972	.272
Colesterol	Correlación de Pearson	-.012	.058
	Valor de P	.939	.701
Triglicéridos	Correlación de Pearson	-.108	-.041
	Valor de P	.475	.787

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Tabla 13



OBJETIVO II

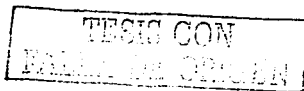
Determinar de que manera influyen el grado de lesión intersticial en la función renal, expresada en creatinina sérica, depuración de creatinina y cambio de la función renal desde el periodo postransplante inmediato a la previa a la segunda biopsia

Se subdividió al total de pacientes en dos grupos: aquellos que mostraban fibrosis intersticial menor al 25% (Grado 1) y aquellos que presentaban fibrosis en $> 25\%$ (G 2) en la segunda biopsia.

En la tabla 15 se observan los resultados de la correlación bivariada con método de Pearson, para tratar de establecer una relación entre el grado de fibrosis intersticial y el porcentaje de fibrosis intersticial en la segunda biopsia con la función renal, para ambos grupos.

Encontramos que para el porcentaje de fibrosis intersticial existe correlación con el nivel de creatinina sérica durante todo el seguimiento, para el nivel de creatinina dos previos a la segunda biopsia, de igual forma para el filtrado glomerular calculado y con la depuración de creatinina en orina de 24 hrs., todos los anteriores con significancia estadística.

En cuanto al cambio existente en el nivel de creatinina sérica entre el valor postransplante y el nivel prebiopsia, encontramos que para el grupo 1 (fibrosis $< 25\%$) existe un aumento de la misma (1.44 y 1.55 mg/dl, respectivamente) y esta variación tiene significancia estadística. (V. Apéndice, Figura 2). En el caso del grupo 2, fibrosis mas del 25%, existe de igual forma este aumento (1.43 a 1.66 mg/dl) con significancia estadística (V. Apéndice, Figura 3).



Correlación bivariada con método de Pearson

		%Fibrosis en la segunda biopsia
CrS	Correlación de Pearson	.298 *
	Valor de P	.044
Levey promedio	Correlación de Pearson	.121
	Valor de P	.421
CrS 2 postransplante	Correlación de Pearson	.167
	Valor de P	.267
FG calculado postransplante	Correlación de Pearson	-.190
	Valor de P	.205
CrS prebiopsia	Correlación de Pearson	.391 **
	Valor de P	.007
FG calculado prebiopsia	Correlación de Pearson	-.341 *
	Valor de P	.020
DCr en orina de 24 hrs	Correlación de Pearson	-.482 **
	Valor de P	.001
Proteinuria de 24 hrs	Correlación de Pearson	.151
	Valor de P	.318

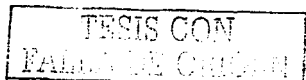
*. Correlación es significativa al nivel de 0.05 (2-tailed).

**. Correlación es significativa al nivel de 0.01 (2-tailed).

Tabla 15

Al comparar ambos grupos en el nivel de creatinina final, es decir al momento de la segunda biopsia, observamos que no existe significancia estadística (v. Apéndice. Figura 4).

Debido a que el cambio en el nivel de creatinina sérica es estadísticamente significativo, se realizó un cálculo del filtrado glomerular con la fórmula de Levey, para cada grupo de pacientes y de esta manera comparar entre los dos meses postransplante y los dos meses previos a la segunda biopsia, para cada grupo.



En el primer grupo (fibrosis <25%) se observa una caída del FG, de 61.23 a 58.35 ml/min/1.73m², la cual tiene significancia estadística (V. Apéndice. Figura 5).

En el caso de grupo 2 (fibrosis >25%), también existe un decremento del filtrado glomerular, (58.2 a 53 pero sin significancia estadística) (V. Apéndice. Figura 6).

Cuando comparamos la caída del FG prebiopsia entre ambos grupos observamos que no existe significancia (V. Apéndice. Figura 7).

De acuerdo a lo anterior analizamos a los pacientes que mostraron un deterioro de la función renal entre los dos meses postransplante y los dos meses previos a la segunda biopsia, siendo para cada grupo de pacientes los siguientes, pero no observamos significancia estadística. **FIGURA 9**

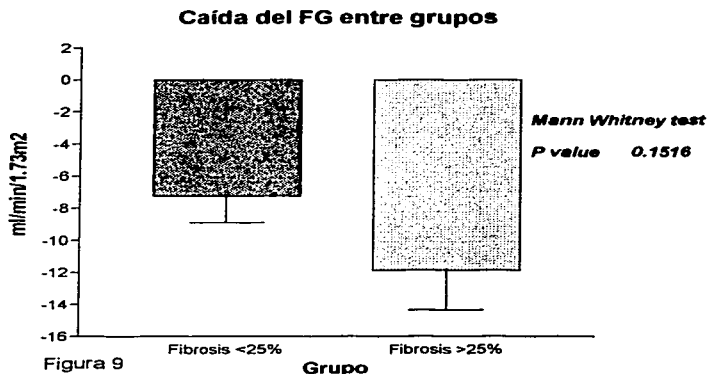


Figura 9

Tanto para el nivel de creatinina como para el de filtrado glomerular calculado, al momento de comparar entre ambos grupos, no existe significancia estadística, pero entre

grupos si existe; nosotros creemos que al aumentar el número de pacientes para cada grupo esta diferencia podria hacerse significativa.

Realizamos un análisis de correlación bivariada para cada grupo de fibrosis y la función renal que presentaban dos meses antes de la segunda biopsia, sin embargo observamos que para el grupo de pacientes con fibrosis en menos del 25% no existe correlación entre ninguno de las variables que analiza función renal. (V. Apéndice. Tabla 16).

En el caso del grupo de pacientes con fibrosis en mas del 25%, los resultados de la correlación bivariada con la función renal muestra una correlación importante con el nivel de creatinina promedio durante el seguimiento, creatinina en los dos meses postransplante, creatinina sérica dos meses antes de la segunda biopsia y con el filtrado glomerular calculado **TABLA 17**

Lo anterior habla de que los pacientes que muestran mayor grado de fibrosis al momento de la segunda biopsia, muestran mas alteraciones en la función renal, con elevación de creatinina sérica y disminución del filtrado glomerular.

TESIS CON
VALOR DE ORIGEN

Correlación bivariada por método de Pearson para Fibrosis >25%

		*aFibrosis
CrS	Coefficiente de Pearson	.520**
	Valor de P	.009
	N	24
FG calculado promedio en el seguimiento	Coefficiente de Pearson	.065
	Valor de P	.762
	N	24
CrS postraplante	Coefficiente de Pearson	-.505*
	Valor de P	.012
	N	24
FG calculado postraplante	Coefficiente de Pearson	-.324
	Valor de P	.123
	N	24
CrS prebiopsia	Coefficiente de Pearson	.637**
	Valor de P	.001
	N	24
FG calculado prebiopsia	Coefficiente de Pearson	-.503*
	Valor de P	.012
	N	24
DCr en orina de 24 hrs	Coefficiente de Pearson	-.250
	Valor de P	.238
	N	24
Proteinuria de 24 hrs	Coefficiente de Pearson	.067
	Valor de P	.754
	N	24

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

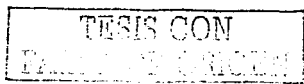
* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Tabla 17

OBJETIVO III

Determinar si la expresión de TGF b se correlaciona con la fibrosis intersticial

De los 46 pacientes incluidos en el estudio, se elaboro un subgrupo de 40, a quienes se realizo la determinación de la expresión del TGF-beta 1, tanto en la primera biopsia como en la segunda, recordando que la primera biopsia es inmediata al momento



del trasplante y de esta manera intentar ,por medio de una correlación bivariada, la correlación existente con el porcentaje de fibrosis en cada una de las biopsias. **Tabla 17**

Correlación bivariada por el método de Pearson

		% de expresión de TGF-beta en biopsia inicial	% de expresión de TGF-beta en segunda biopsia
% de fibrosis intersticial en biopsia inicial	Correlación de Pearson	.336*	.347**
	Valor de P	.039	.033
% de fibrosis intersticial en la segunda biopsia	Correlación de Pearson	.533**	.809**
	Valor de P	.001	.000
% de expresión de TGF-beta en biopsia inicial	Correlación de Pearson	1.000	.630**
	Valor de P	.	.000
% de expresión de TGF-beta en la segunda biopsia	Correlación de Pearson	.630**	1.000
	Valor de P	.000	.

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

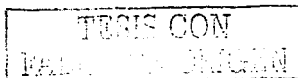
* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Tabla 17

En la tabla 17 podemos observar que existe correlación entre el porcentaje de fibrosis intersticial en la primera biopsia y el porcentaje de expresión de TGF- beta en la misma biopsia; y que de igual forma este porcentaje de expresión de TGF- beta en la primera biopsia se correlaciona con el porcentaje de fibrosis en la segunda biopsia, de manera significativamente estadística.

De igual manera la expresión de TGF -beta en la segunda biopsia correlaciona con el porcentaje de fibrosis, tanto de la primera como de la segunda biopsia. Sin embargo no solo existe correlación entre el porcentaje de expresión de TGF-beta y la fibrosis intersticial, si no también entre el porcentaje de fibrosis en la primera y segunda biopsia, significativa.

Dentro del grupo de pacientes con medición del TGF-beta], subdividimos a todos los pacientes de acuerdo a la biopsia inmediata al trasplante y a la segunda biopsia. En



la primera biopsia observamos que existe correlación entre el porcentaje de fibrosis intersticial y la expresión de TGF-beta (V.Apéndice. Figura 8)

En el caso de la segunda biopsia para todos los pacientes, observamos que existe correlación intensa entre la fibrosis intersticial y la expresión de TGF-beta (Pearson 0.8595 P <0.0001) (V.Apéndice. Figura9)

En el caso del grupo 1, fibrosis <25%, en la primera biopsia existe correlación significativa entre la expresión del TGF-beta y el porcentaje de fibrosis; en el caso de la segunda biopsia a pesar de tener un coeficiente alto no existe significancia estadística (V.Apéndice. Figura 10 y 11)

En el grupo que presenta fibrosis en mas del 25% (G 2), en la primera biopsia no encontramos significancia estadística entre la expresión de TGF-beta y el porcentaje de fibrosis; mientras que para la segunda biopsia la relación existente entre ambas variables es importante y estadísticamente significativa (V.Apéndice. Figura 12 y 13)

Se realizó un análisis entre los dos grupos y el porcentaje de expresión de TGF-beta, que en el caso de la primera biopsia existe diferencia estadísticamente significativa.

FIGURA 14

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Expresión de TGF-beta en biopsia inicial

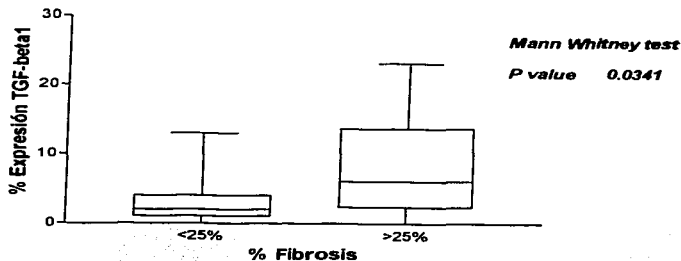


Figura 14

En el caso de las segunda biopsia, nuevamente se intento establecer una correlación entre el grado de fibrosis y el porcentaje de expresión de TGF-beta 1; en esta ocasión se encontró una significancia estadística al comparar los diferentes grados de fibrosis. Figura 15

Expresión de TGF-beta en la segunda biopsia

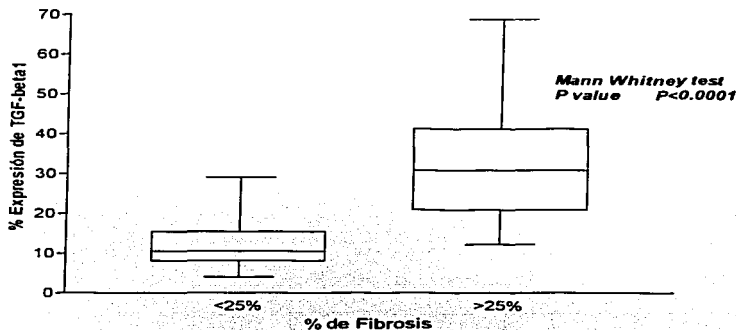


Figura 15

Por ultimo realizamos una correlación entre el porcentaje de fibrosis en la primera biopsia con la segunda. En el caso del grupo 1, se observa una correlación entre estas dos variables de manera significativa, lo que no sucede para el grupo 2. (v. Apéndice Figura 16 y 17)

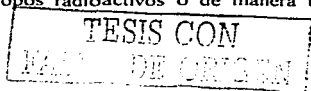
DISCUSIÓN

En los últimos años , la sobrevida del trasplante renal ha aumentado de manera considerable, como consecuencia de la disponibilidad de inmunosupresores mas potentes , detección oportuna y manejo apropiado de los eventos de rechazo agudo, entre otras (29) . Sin embargo a pesar de haber mejorado notablemente la sobrevida a corto plazo, los pacientes experimentan una serie de complicaciones a largo plazo; las principales son las infecciosas y las neoplásicas, las cuales van en relación directa con la intensidad y la duración de la inmunosupresión.

Otra de las complicaciones es la enfermedad cardiovascular, consecuencia de factores de riesgo adquiridos en el tiempo en diálisis, como es la sobrecarga de volumen, la anemia, la hipertensión, la dislipidemia, la hiperfosfatemia, entre otros, los cuales pueden persistir y sumarse otros asociados a los inmunosupresores.(30)

El Instituto Nacional de Cardiología, como centro especializado en trasplante renal, realiza un promedio de 40 cirugías al año y en el periodo comprendido de 1997 al 2001 se realizaron un total de 168 trasplantes, de los cuáles el mayor porcentaje corresponde a trasplante de donador vivo, ya que solo se realizaron 17 trasplantes de donador cadavérico. Desde hace varios años se esta realizando de manera rutinaria, biopsia del injerto al momento del trasplante, lo que permite evaluar cambios histológicos y su correlación clinica.

En el presente estudio, el hallazgo mas sobresaliente fue la fibrosis intersticial, en la biopsia inicial, la cual resulta sorprendente por tratarse de una población sana, que no mostró alteraciones a la exploración, con sedimento urinario normal y sin proteinuria; quienes además se les practicaron diferentes estudios para determinar la función renal, ya sea con isótopos radioactivos o de manera tradicional en varias



ocasiones y en quienes no se encontraron contraindicaciones para la donación. Lo anterior obliga a buscar y utilizar métodos para evaluar la función renal más sensibles, para cuantificar con mayor precisión la excreción urinaria de proteínas y el filtrado glomerular, pues es bien sabido que la depuración de creatinina sobreestima la función renal.

En nuestra serie la fibrosis intersticial se encontró que prácticamente todos los pacientes mostraron algún grado de fibrosis que en promedio fue de $6.9 \pm 5.5\%$ de la superficie cortical analizada, sin embargo en 10 de 46 pacientes la fibrosis es mayor al 10%. La fibrosis no se acompañó de otras alteraciones, como infiltrado inflamatorio tubulointersticial o lesión glomerular que sugieran una nefropatía progresiva.

No es posible establecer el origen de la fibrosis intersticial, pues en ningún caso habian datos para sospechar una nefropatía determinada; sin embargo la presencia de fibrosis implica necesariamente pérdida de parénquima renal y en consecuencia disminución del número de nefronas funcionantes.

En nuestro estudio observamos una correlación positiva, altamente significativa, entre la magnitud de las alteraciones histológicas en la biopsia inicial y el desarrollo de la fibrosis en la segunda biopsia, practicada en promedio 12.7 meses después del trasplante. Adicionalmente la función renal inicial, estimada por el nivel de creatinina sérica, correlaciono positivamente con el desarrollo de fibrosis tardía.

En las biopsias practicadas tardíamente la extensión de la fibrosis aumentó considerablemente en todos los pacientes y en 24 de 46 pacientes fue en más del 25%, lo que indica un mayor decremento en la masa nefronal funcional; lo anterior esta de acuerdo con el incremento de la creatinina sérica en los pacientes con mayor grado de fibrosis. Cuando se comparo a los pacientes con fibrosis en más del 25% con el resto

del grupo se encontró que la creatinina sérica fue 0.11mg/dl mas alta y el filtrado glomerular fue 5 ml/min/1.73m² mas bajo, lo cual implica la pérdida de nefronas funcionantes.

Esto es importante ya que uno de los factores que contribuye al desarrollo de la nefropatía crónica del injerto es una menor masa renal funcional en el momento del trasplante. Esto trae consigo adaptaciones funcionales en las nefronas remanentes, tales como la hipertensión e hiperfiltración glomerular que eventualmente son capaces de producir esclerosis renal y mayor deterioro funcional. La hipertensión glomerular provoca un daño a la pared capilar y un incremento de la filtración de proteínas al lumen tubular; además de que el incremento en la reabsorción tubular de proteínas induce la síntesis de factores proinflamatorios y profibróticos, resultando en inflamación tubulointersticial y fibrosis (40)

En efecto, en el curso de distintas nefropatías, las alteraciones tubulointersticiales correlacionan mejor con la función renal que con los cambios glomerulares, la cual puede explicarse en parte porque algunas nefronas se mantiene la circulación intracapilar después de haber perdido la integridad tubular.

El daño renal por factores hemodinámicos puede agravarse por otros factores de riesgo no inmunológicos. En nuestro estudio se investigo específicamente la participación de otros factores de riesgo como: la edad, la hipertensión, la hiperlipidemia, la hiperuricemia, entre otros; sin embargo solo el sobrepeso tuvo alguna influencia. En efecto, se encontró una correlación entre el peso y la fibrosis en la segunda biopsia , a pesar de que el índice de masa corporal no era extremadamente alto, pues el índice de masa corporal oscilo entre 24.3±4.4 kg/m².

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Existen estudios epidemiológicos en los que se ha demostrado una correlación entre el peso corporal y la albuminuria. Como se ha demostrado previamente el peso, es un factor de riesgo independiente para nefropatía crónica y el sobrepeso se ha asociado con hiperfiltración, hiperperfusión y microalbuminuria; los estudios experimentales muestran un incremento en la filtración glomerular, especialmente en nefronas superficiales, asociadas con expansión mesangial, la cual posteriormente tiende a estabilizarse para disminuir posteriormente, como consecuencia de albuminuria progresiva y gloméruloesclerosis.

El TGF- β 1 es una citocina profibrótica que produce aumento de la colágena intersticial a través de dos mecanismos: 1) estimulando la acción de los fibroblastos para la síntesis de colágena y fibronectina a través de un incremento en la expresión de genes encargados de la síntesis de estas y 2) bloqueando la degradación de la matriz extracelular al inhibir la acción de las colagenasas, entre estas, los diferentes subtipos de gelatinasas. Además de que el TGF-beta es capaz de inducir transdiferenciación epitelio-mesenquimatosa de las células tubulares renales, lo que origina mayor cantidad y actividad de fibroblastos.

En la nefropatía crónica del injerto existe una expresión elevada del TGF-beta, tanto del RNA_m como de la proteína que induce; incluso se ha demostrado que existe una relación entre la fibrosis intersticial y el TGF-beta (14); estudios previos han demostrado una correlación entre los niveles intrarrenales del RNA_m del TGF-beta y la fibrosis intersticial y que esto tiene un papel importante en la nefropatía crónica. Nuestro estudio demuestra una buena correlación entre la expresión del TGF-beta y el grado de fibrosis intersticial.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

1. Hariharan Sundaram. Long Term Renal Transplant Management. Am J Kidney Dis. 2001;38(6 Suppl 6):s1:
2. Davidson M, et al. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Second Edition 1998. Volume II, page 1749
3. Vivekanand Jha, et al. Impact of cyclosporine withdrawal on living related renal transplants: A single-center experience. Am J Kidney Dis 2001; 37(1):119-124
4. Gaston S. Robert. Long Term Renal Transplant Management. Am J Kidney Dis 2001;38: (Suppl 6) s1
5. De Mattos Angelo, Olyaci Ali, Bennet William. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long term consequences and challenges for the future. Am J Kidney Dis 2000; 35: 333-46
6. Bennet de Matos et al. Chronic cyclosporine nephropathy: the achilles' heel of immunosuppressive therapy. Kidney Int 1996;50:1089-1100
7. Abrass Christine, Berfield Anne, Stehman-Breen Catherine, et al. Unique changes in interstitial extracellular matrix composition are associated with rejection and cyclosporine toxicity in human renal allograft biopsies. Am J Kidney Dis 1999; 33: (1)11-20
8. Bobadilla NA, Tapia E, et al. Dexametasone increases eNOS gene expresión and prevents renal vasoconstriction induced by cyclosporine. Am J Physiol 1999 Sep;277:464-71

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9. Bobadilla NA, Gamba G, Tapia E , et al. Role of NO in cyclosporine nephrotoxicity: effects of chronic NO inhibition and NO synthases gene expresión. Am J Physiol 1998 apr;274:791-8
10. Bobadilla NA, Tapia E, Franco M, et al. Role of nitric oxide in renal hemodynamic abnormalities of cyclosporine nephrotoxicity. Kidney Int 1994 sep;46(3):773-9
11. Ruis Phillip, Kolbeck Peter, et al. Associations between cyclosporine therapy and interstitial fibrosis in renal allograft biopsies. Transplantation 1988 jan;45:91-95
12. Principales causas de mortalidad general, 2001. www.salud.gob.mx
13. Transplantes realizados en el 2002. Reporte del CENATRA. www.cenatra.gob.mx/modules.php?name=estadistica
14. Cohen AH, Nast CC. TGF-beta in renal allograft rejection. Mine Electrolyte Metab 1998;24:197-201
15. Isoniemi HM, Krogerus L, et al. Histopathological findings in well-functioning, long term renal allografts. Kidney Int 1992 jan;41:155-60
16. Freese P, Svalander CT, et al. Chronic allograft nephropathy — biopsy findings and outcome. Nephrol Dial Transplant 2001 dec;16:2401-6
17. Rush DN, Jeffery, et al. Sequential protocolo biopsies in renal transplant patients. Clinico-pathological correlations using Banff schema. Transplantation 1995 feb;59:511-4
18. Shihab FS, Tanner AM, et al. Expression of TGF- beta 1 and matrix proteins is elevated in rats with chronic rejection. Kidney Int 1996 Dec;50: 1904-13
19. Shihab FS, Yamamoto T, et al. Transforming growth factor-beta and matrix protein expression in acute and chronic rejection of human renal allografts. J Am Soc Nephrol 1995 aug;6:286-294



20. Wolf G, Zahner G, et al. Cyclosporine A induces transcription of transforming growth factor beta in a cultured murine proximal tubular cell line. *Exp Nephrol* 1996; 4:304-308
21. Mohamed MA, Robertson H, et al. TGF-beta expression in renal transplant biopsies: a comparative study between cyclosporine-A and tacrolimus. *Transplantations* 2000 mar;69:1002-5
22. Jain S, Mohamed MA, et al. Sequential protocol biopsies from renal transplant recipients show an increasing expression of active TGF beta. *Transplant Int.* 2002 dec; 15:630-4
23. Cuhaci B, Kumar MS, et al. Transforming growth factor-beta levels in human allograft chronic fibrosis correlate with rate of decline in renal function. *Transplantation sep*;68:785-90
24. Vieira JM, Noronha IL, et al. Cyclosporine-induced interstitial fibrosis and arteriolar TGF-beta expression with preserved renal blood flow. *Transplantation* 1999 dec;68:1746-53
25. Hanna A, Plummer M, et al. Expression of TGF-beta and fibrogenic genes in transplant recipients with tacrolimus and cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 2002 dec;62:2257-63
26. Dubois D, et al. *Arch Intern Med* 1916;17:863
27. Calle E, Thun MJ et al. Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults *NEJM* 1999; 341:1097-1105
28. Levey AS, et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *Ann Intern Med* 1999;130:462-70

29. Monaco AP, Burke J F, et al. Current Thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns and recomendations from 1997 roundtable discusión. Am J Kidney Dis 1999;33:150-160
30. Kendrick Elizabeth. Cardiovascular Disease and the renal transplant recipient. Am J Kidney Dis 2001;38 : S36-S43
31. Mc.Laren AJ, Jassem W, et al. Delayed graft function: risk factors and the relative sffects of early function and acute rejection on long-term survival in cadaveric renal transplantation. Clin Transplant 1999;13:266-272
32. Flechner SM, Modlin CS, et al. Determinants of chronic renal allograft rejection in cyclosporine – treated recipients. Transplantation 1996;62:1235-41
33. Opelz G, Wujciak T, et al. Association of chronic graft failure with recipient blood pressure. Kidney Int 1998;53:217-228
34. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft and patient death. Transplantation 2003;27:249-256
35. Meier-Friesche HU, Vaghela M, et al. The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. Transplantation 1999;68:1294-7.
36. Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. Am J Kidney Dis 1992;20:1-17
37. Marcussen Neils. Tubulointerstitial damage leads to atubular glomeruli: significance and possible role in progression. Nephrol Dial Transplant 2000;15:74-75
38. Pagtalunan ME, Oberbauer R, Haas M, et al. Atubular glomeruli in patients with chronic allograft rejection. Transplantation 1996;61:1166-71

39. Shihab FS, Andoh TF, Tanner AM, Noble NA, et al. Role of transforming growth factor-beta 1 in experimental chronic cyclosporine nephropathy. *Kidney Int.* 1996; 49: 1141-1151
40. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Johnson RJ, Rodriguez Iturbe B, Herrera-Acosta J. Glomerular hemodynamic changes associated with arteriolar lesions and tubulointerstitial inflammation. *Kidney Int* 2003 64;(S86):9-14

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APÉNDICE A. TABLAS

Donador cadavérico	17
Pacientes con rechazo agudo	8
Pacientes perdidos de la consulta o finados	10
Pacientes con inmunosupresión a base de tacrolimus	8
Pacientes sin biopsia inicial	77
Pacientes con biopsia inicial pero con material inadecuado	2
Pacientes incluidos en el estudio	46
TOTAL	168

Tabla 1. Pacientes transplantados en los últimos 5 años y motivo de exclusión

Sexo

	Número	%
Mujer	15	32.6
Hombre	31	67.4
Total	46	100.0

Tabla 3. Distribución por sexo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Edad	
Promedio	31.52
Mediana	29.00
D.E.	9.56
Edad mínima	18
Edad máxima	56

Tabla 4. Distribución por edad

Presión Arteria Postransplante				
	Promedio	D.E.	TA mínima	TA máxima
Presión arterial sistólica	131	12.0	111	179
Presión arterial diastólica	85	7.2	72	105
Presión arterial media	100	7.8	88	118

Tabla 5. Presión arterial postransplante

Tiempo con CsA	
Promedio	12.72
D.E.	6.21
Tiempo mínimo	6
Tiempo máximo	32

Tabla 7. Tiempo de exposición a Ciclosporina

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tiempo en diálisis	
Promedio	13.74
DE	14.40
Tiempo mínimo	0
Tiempo máximo	72

Tabla 8. Tiempo en diálisis

Variación de la función renal		
	Caida entre biopsia renal 1 y 2 en ml/min	% caída entre biopsia renal 1 y 2
Promedio	4.09	5.74
D.E.	10.76	18.10
Maximum	35.94	49.24

Tabla 10. Variación de la función renal entre la primera y segunda biopsia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Correlación bivariada por método de Pearson para fibrosis <25%

		%Fibrosis
CrS	Coefficiente de Pearson	-.118
	Valor de P	.601
	N	22
FG calculado para todo el seguimiento	Coefficiente de Pearson	.154
	Valor de P	.493
	N	22
CrS postransplante	Coefficiente de Pearson	-.171
	Valor de P	.447
	N	22
Levey postransplante	Coefficiente de Pearson	.069
	Valor de P	.761
	N	22
CrS prebiopsia	Coefficiente de Pearson	.022
	Valor de P	.923
	N	22
Levey prebiopsia	Coefficiente de Pearson	-.077
	Valor de P	.733
	N	22
DCr en orina de 24 hrs	Coefficiente de Pearson	-.275
	Valor de P	.215
	N	22
Proteinuria de 24 hrs	Coefficiente de Pearson	.160
	Valor de P	.476
	N	22

Tabla16 Correlación bivariada para el grupo 1 con función renal

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

APENDICE B FIGURAS

Cambio en la Creatinina sérica en el grupo 1

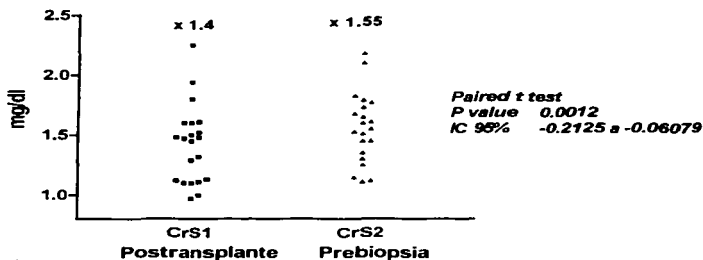


Figura 2

Cambio en la creatinina sérica en el grupo 2

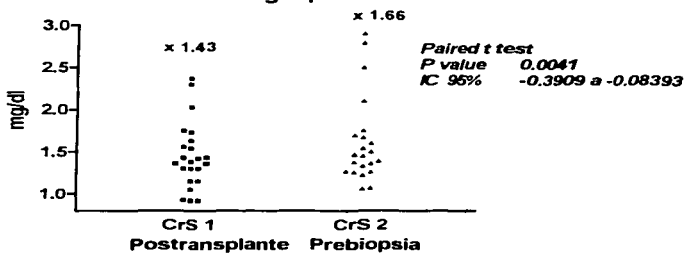


Figura 3

TESIS CON
 TÍTULO DE ORIGEN

Comparación entre creatinina sérica entre los grupos al momento de la segunda biopsia

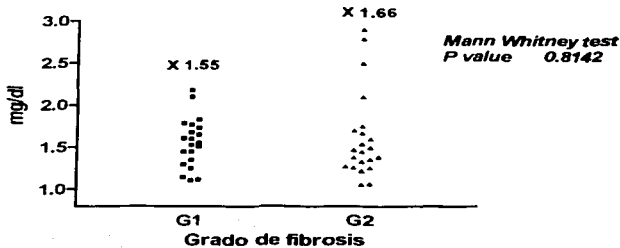


Figura 4

Cambio en el FG calculado entre el nivel postransplante y prebiopsia grupo 1

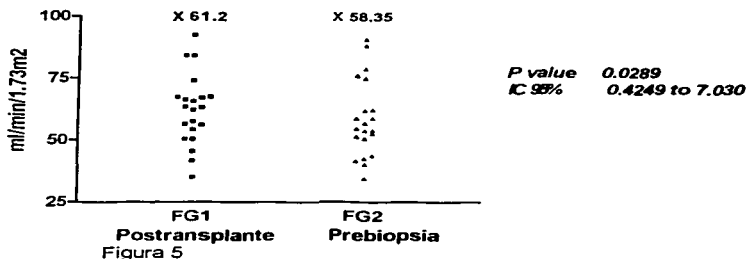


Figura 5

TESIS CON
PALMA DE ORIGEN

Cambio en el FG calculado entre el nivel postransplante y prebiopsia en el grupo 2

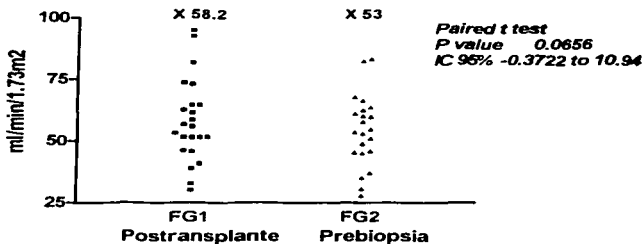


Figura 6

Comparación del FG en la segunda biopsia entre ambos grupos

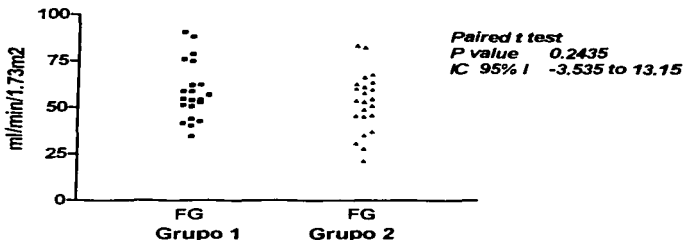


Figura 7

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

**Relación entre fibrosis y TGF-beta
en la primera biopsia en todos los
pacientes**

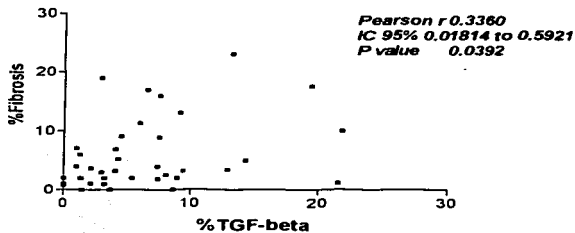


Figura 8

**Relación entre fibrosis y TGF-beta
en la segunda biopsia en todos los
pacientes**

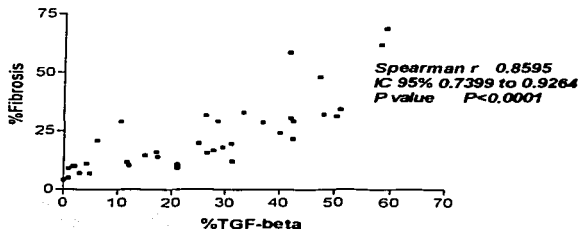


Figura 9

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Relación entre TGF-beta1 y fibrosis en la primera biopsia en el grupo 1

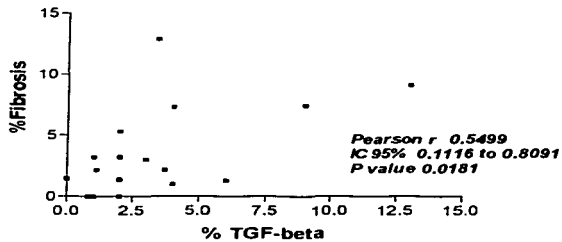


Figura 10

Relación entre TGF-beta y fibrosis en la segunda biopsia en el grupo 1

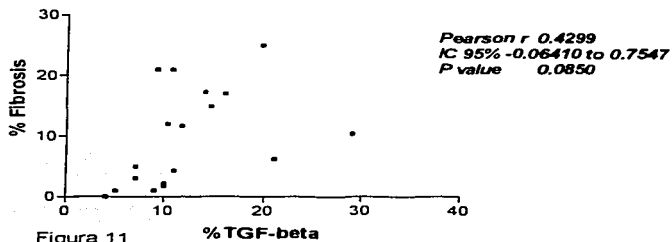


Figura 11

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Relación entre el porcentaje de fibrosis y la expresión de TGF-beta1 en la primera biopsia en el grupo2

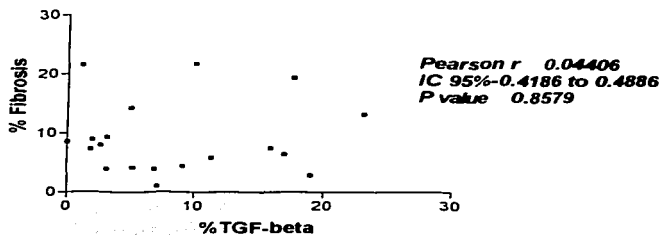


Figura 12

Relación entre el porcentaje de fibrosis y la expresión de TGF-beta1 en la segunda biopsia en el grupo2

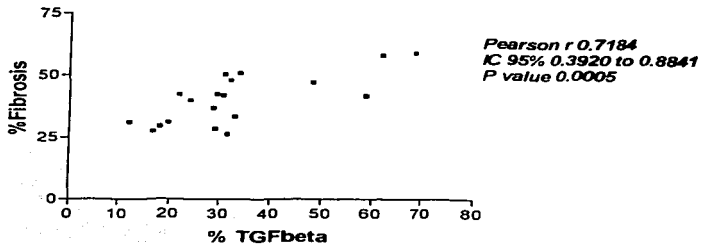


Figura 13

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Correlación entre el porcentaje de fibrosis entre la primera y segunda biopsia en el grupo1

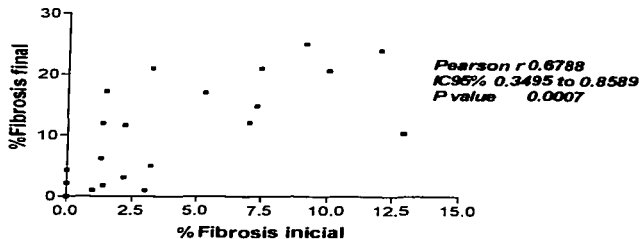


Figura 16

Correlación entre el porcentaje de fibrosis entre la primera y segunda biopsia en el grupo2

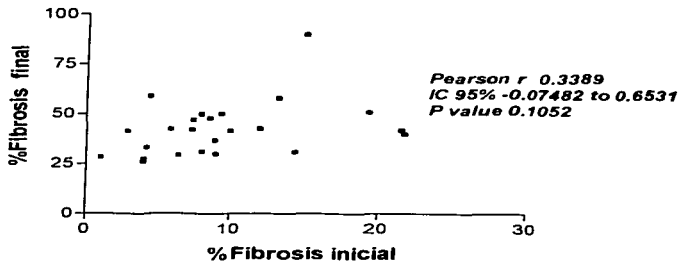


Figura 17

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN