



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI

TITULO

PRINCIPAL CAUSA DE DISFUNCIÓN DEL ALOINJERTO  
RENAL ESTUDIO CLINICO-PATOLOGICO

TESIS QUE PRESENTA:

**DRA. CIELO PATRICIA MUÑOZ OLVERA**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN :

**NEFROLOGIA**

ASESOR: LUIS GUILLERMO CASTELLANOS PALLARES



---

MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2011



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.

DOCTORA  
**DIANA G. MENEZ DIAZ**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR  
**PEDRO TRINIDAD RAMOS**  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DOCTOR  
**LUIS GUILLERMO CASTELLANOS PALLARES**  
ESPECIALIDAD  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PATOLOGIA  
*HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XII*

1. Datos del alumno (Autor)	1. Datos del alumno
Apellido Paterno: Apellido materno: Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera: No. de cuenta	Muñoz Olvera Cielo Patricia 553 509 5659 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Medicina 506219168
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor (es)
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre (s)	Castellanos Pallares Luis Guillermo
3. Datos de la tesis	3. Datos de la Tesis
Título: Subtítulo No. de páginas Año:	Principal Causa de Disfunción Del Aloiinjerto Renal: Estudio Clínico-Patológico 19 2010

## **ÍNDICE**

<b>Introducción.....</b>	<b>2</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>2</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>2</b>
<b>Marco teórico.....</b>	<b>3</b>
<b>Material y método.....</b>	<b>6</b>
<b>Criterios de selección.....</b>	<b>6</b>
<b>Variables.....</b>	<b>6</b>
<b>Análisis estadísticos.....</b>	<b>8</b>
<b>Cronograma estadístico.....</b>	<b>8</b>
<b>Cronograma de actividades....</b>	<b>8</b>
<b>Hoja de captura de datos.....</b>	<b>9</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>11</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>14</b>
<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>17</b>

## **Principal Causa de Disfunción del Injerto Renal: Estudio Clínico-Patológico.**

Muñoz CP, Castellanos G\*. Servicios de Nefrología y Patología\*, HE CMNSXXI, IMSS, México DF.

**INTRODUCCION:** La disfunción del aloinjerto renal (AIR) se define como una falla en la función del riñón y puede ser de tipo aguda o crónica (1). La disfunción aguda (DA) puede deberse a rechazo hiperagudo, rechazo agudo, necrosis tubular aguda y toxicidad por anticalcineurínicos (ACN) (4). Las causas de la disfunción progresiva o crónica (DC) del AIR están relacionadas con la donación, pueden ser dependientes de la compatibilidad antigénica entre donador y receptor o involucrar factores independientes (2).

Las causas relacionadas con la donación incluyen el tiempo de isquemia fría y/o caliente prolongado, el daño por isquemia-reperfusión y tipo de donador (vivo vs. Fallecido) entre otras (Fellström 2). Los factores antígeno-dependientes como la incompatibilidad al HLA y los episodios de rechazo agudo tienen una gran influencia en el pronóstico tardío del injerto, en particular el rechazo vascular agudo y el rechazo agudo tardío (3). Los factores independientes comprenden la nefrotoxicidad por inmunosupresores especialmente los ACN, la hipertensión arterial sistémica (HTAS), Diabetes mellitus (DM), dislipidemias e infecciones entre los más importantes (2, 4).

La biopsia del AIR continua siendo el estándar de oro para determinar la causa de los episodios de DA o DC del AIR, que pueden ocurrir hasta en el 60% de los pacientes postrasplantados, es útil para guiar el tratamiento en situaciones clínicas ambiguas y puede distinguir rechazo agudo de necrosis tubular aguda, infecciones por poliomavirus, recurrencia de la enfermedad original, toxicidad por ACN y rechazo crónico (5).

**JUSTIFICACION:** Los factores clínicos que predisponen a disfunción del AIR ya sean crónicos o agudos pueden llevar a la pérdida del injerto renal, y no conocemos con precisión en nuestro medio la principal causa de la disfunción de los AIR.

**¿Cuál es la principal causa de disfunción del AIR en pacientes trasplantados en el Hospital de Especialidades CMN SXXI en el periodo del 1 de enero 2008 al 31 de diciembre del 2009?**

**OBJETIVOS:** Determinar la principal causa de DA y DC mediante los diagnósticos histopatológicos (HP) y patrones de inmunofluorescencia directa (IFD) en biopsias de pacientes con AIR a partir del 1 de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2009.

**MARCO TEORICO:** La disfunción del AIR se define como una falla en la función excretora y puede ser de tipo aguda o crónica (1).

Dentro de las complicaciones agudas entendemos aquellas que aparecen precozmente en los primeros 6 meses postrasplante, si bien, en un sentido amplio pueden aparecer en cualquier momento de la evolución, pueden condicionar el pronóstico del injerto y/o del propio paciente y según esta circunstancia se pueden clasificar en dos grandes grupos: complicaciones médicas y complicaciones quirúrgicas. (7).

La necrosis tubular aguda (NTA) es la principal causa de disfunción aguda del injerto renal en el postoperatorio inmediato (8), afectando entre un 15 y un 40% de los trasplantes de donador fallecido y a menos de un 5% de los de donador vivo (7, 10); algunas otras publicaciones mencionan que la disfunción primaria del injerto (disfunción del injerto que nunca establece una función renal significativa después del trasplante), es debida principalmente al daño causado por la preservación y necrosis tubular aguda posoperatoria seguidas estas de rechazo hiperagudo, rechazo agudo celular, rechazo agudo humoral, perfusión inadecuada del injerto, extravasación de orina y obstrucción uretral (11). La NTA esta asociada a una situación hemodinámica, liberaciones de citoquinas durante la muerte cerebral del donador fallecido, tiempos de isquemia y sutura prolongados, hemodinámica subóptima en el postoperatorio inmediato, alteraciones derivadas de la isquemia reperfusión, la edad del donador se ha visto es importante ya que donadores entre los 15 a 20 años de edad existe el 17% de posibilidades de necesidad de diálisis en la primera semana postrasplante comparado con donadores mayores de 65 años de edad en los cuales se incrementa a 40% la necesidad de diálisis del receptor en la primera semana postrasplante, también se asocia con altas dosis de ciclosporina y tacrolimus o de estos medicamentos asociados a otros nefrotóxicos. La NTA incrementa el potencial inmunógeno del injerto al inducir la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio capilar y de antígenos de clase II en el epitelio tubular e incrementar la expresión de antígenos de clase I. Consecuentemente se ha señalado una incidencia aumentada de rechazo agudo en estos pacientes, una supervivencia disminuida del injerto además de prolongar la estancia hospitalaria postrasplante, aumenta la morbilidad al acumular los pacientes mayor inmunosupresión, incrementa los costos del trasplante y se ha señalado en algunas series que aumenta la mortalidad. La biopsia renal en los pacientes con NTA esta indicada dentro de la primera semana del trasplante con el fin de descartar rechazo agudo sobreañadido o nefrotoxicidad (10, 13, 14, 15 y 16)

El rechazo agudo (RA) es la complicación médica que en mayor medida puede condicionar la supervivencia del injerto a corto y largo plazos y puede ser de tipo celular o humoral, el primero es mediado principalmente por células T que reaccionan contra los antígenos de histocompatibilidad en el riñón y es mas común que el rechazo agudo humoral, debido a anticuerpos del donador específicos, aunque el RA humoral tiene un peor pronóstico. El RA típicamente se desarrolla en las primeras 2 a 6 semanas postrasplante aunque puede aparecer en cualquier momento evolutivo. El cuadro clínico puede ser fiebre o dolor en el sitio del injerto aunque esto es inhabitual debido a los nuevos inmunosupresores, también podemos encontrar hipertensión arterial sistémica y edema estos dos se relacionan con el deterioro de la función renal. El diagnóstico se basa en la biopsia renal que permite evaluar la gravedad del rechazo al tiempo de descartar otras alteraciones, entre los criterios de valoración de la lesión histológicas encontramos la clasificación de Banff que establece distintos grados en función de la afectación de los compartimentos túbulo-intersticiales, vascular y glomerular (5, 7)

El rechazo hiperagudo (RHA) se diagnostica en el mismo acto en el que el riñón no adquiere la consistencia normal, aparece edematoso y de coloración azulada, como consecuencia de coagulación intravascular del injerto. Ocurre cuando el receptor esta presensibilizado a aloantígenos sobre la superficie del endotelio del injerto. El diagnóstico diferencial incluye isquemia y trombosis vascular. Hoy en día es excepcional desde que se generalizara la prueba cruzada pretrasplante (determinación sistemática de anticuerpos anti-HLA del receptor en contra de linfocitos del donador), sin embargo cuando se produce es intratable e irreversible. Los principales hallazgos histológicos son el depósito de C4d en los capilares peritubulares,

presentan más hemorragia, necrosis y acumulación de neutrófilos en los glomérulos y capilares peritubulares que en la NTA (6, 10)

El rechazo acelerado (RAC) se diagnostica habitualmente en las primeras 48 a 72 hrs del trasplante, aparece en pacientes con amplia sensibilización anti-HLA con antecedentes de pérdidas precoces de trasplantes previos, en trasplantes efectuados con prueba cruzada positiva, o en pacientes sometidos a transfusiones de donante específicas. Los RAC llevan a pérdida irremisible del injerto aunque en algunos casos se han ensayado con éxito plasmaféresis o inmunoadsorción de forma precoz para la eliminación de los anticuerpos (6, 10)

La eficacia demostrada por los agentes anticalcineurínicos, ciclosporina y tacrolimus, en la prevención del RA unen su potencial nefrotoxicidad, lo que en la práctica obliga a la monitorización de los niveles en sangre para ajustes de dosificación. La nefrotoxicidad aguda por anticalcineurínicos puede expresarse por una mayor incidencia y duración de la NTA especialmente en riñones de donadores de edad avanzada o con lesiones isquémicas previas; o bien por deterioros leves o moderados de la función renal acompañados de hipertensión arterial, hiperuricemia, hipercalemia y/o acidosis metabólica. Niveles elevados de ciclosporina o tacrolimus en sangre pueden indicar nefrotoxicidad, reducciones graduales de las dosis del fármaco y la monitorización estrecha de los niveles y la función renal permiten confirmar el diagnóstico. De no obtenerse la respuesta prevista estará indicada la biopsia renal. Los hallazgos histológicos son variados, podemos encontrar una biopsia normal la cual es debida a vasoespasmo reversible. En la tubulopatía tóxica, los túbulos proximales muestran pérdida del borde en cepillo y vacuolización isométrica, clara y fina (microvacuolas), en las células epiteliales; en la microscopía electrónica las vacuolas se deben a dilatación del retículo endoplásmico y aparecen vacías, la reducción de la dosis de anticalcineurínicos causan desaparición de la vacuolización tubular. Las arteriolas son un blanco para la toxicidad por anticalcineurínicos los cambios más característicos son degeneración de las células de músculo liso en la media, necrosis y apoptosis. Las células de músculo liso apoptóticas son rodeadas por depósitos de proteínas o hialinosis que son el principio de la arteriopatía crónica. También se puede encontrar microangiopatía trombótica que en muchos de los casos se manifiestan con disminución y pérdida progresiva de la función renal del primero al quinto mes postrasplante (6).

La recurrencia de la nefropatía original o la aparición de novo en el injerto debe considerarse ante el descubrimiento de disfunción del injerto sea en la forma de proteinuria, hematuria o reducción del filtrado glomerular, y se estima afecta del 1 al 8% de los trasplantes y en algunos otros estudios se estima que llega a ser hasta el 31% (14). La enfermedad recurrente es una causa significativa de falla del AIR, actualmente solo la Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFyS) y la glomerulonefritis membranoproliferativa recurren con frecuencia y agresividad que afectan la sobrevida del injerto (15). Los pacientes con enfermedad glomerular de novo pueden tener lesiones relacionadas a la respuesta aloinmune al menos tres de estas: glomerulopatía membranosa, enfermedad anti membrana basal glomerular en el síndrome de Alport y síndrome nefrótico recurrente en la nefrosis congénita, una cuarta enfermedad de novo la GEFyS se cree que es secundaria a lesión por hiperfiltración o compromiso vascular marcado como resultado de la toxicidad por anticalcineurínicos (14,15,16).

La rotura renal se caracteriza por dolor de instauración brusca en el área del injerto y signos de hemorragia aguda de variable intensidad y se ha relacionado a menudo con la presencia de RA.

Las complicaciones infecciosas siguen un calendario de aparición bien definido en el que se distinguen tres etapas consecutivas. En el primer mes predominan las infecciones bacterianas fundamentalmente las relacionadas con el acto operatorio, la hospitalización y la presencia de catéteres venosos y sonda vesical. En ausencia de administración de antivirales la reactivación del Herpes simple es un hallazgo frecuente. La segunda etapa, entre el segundo y sexto mes viene caracterizada por el máximo riesgo de infecciones por gérmenes oportunistas, en especial CMV, Mycobacterium tuberculosis entre otras (17).

Dentro de las complicaciones quirúrgicas encontramos trombosis arterial que puede manifestarse por hipotensiones en el posoperatorio inmediato, torsiones del pedículo vascular así como ciclosporina. Estas acontecen típicamente en las primeras horas o días postrasplante y se caracterizan por la presencia de oligoanuria, dependiendo de la diuresis residual del paciente.

La trombosis venosa obedece a problemas técnicos o malposición renal, puede aparecer en las primeras horas o días postrasplante y cursar con hematuria macroscópica y oliguria progresiva, el injerto puede palparse agrandado como consecuencia de congestión renal y en ocasiones con motivo de la extensión del trombo venoso a la vena iliaca puede aparecer edema homolateral de la extremidad inferior (17).

Algunas otras complicaciones quirúrgicas como linfocele, estenosis de la vía urinaria y fístulas urinarias que pueden cursar con deterioro de la función renal y algunas semejan un cuadro de RA.

Las complicaciones crónicas son aquellas que aparecen después de los 6 meses postrasplante. Encontramos como principales causas de pérdida del injerto al año del trasplante a la nefropatía crónica del injerto, la muerte con función del injerto normal y como causas de falla del injerto al año del trasplante la nefropatía crónica del injerto, recurrencia de la enfermedad orinal en los riñones nativos y la muerte con injerto funcional, estos datos recopilados del registro ANZDATA del 2009 (8,9)

La principal causa de falla tardía del injerto está representada por la disfunción crónica del injerto o nefropatía crónica del injerto que lleva a la pérdida del injerto renal. La biopsia renal muestra cambios fibróticos que pueden ser causados por rechazo crónico así como factores no inmunológicos. Desde que estas condiciones son difíciles de diferenciar morfológicamente el término de nefropatía crónica del injerto (NCA) se ha adoptado para indicar la disfunción progresiva del injerto con cambios fibróticos. La NCA se caracteriza por un incremento lento y progresivo de la creatinina sérica a menudo asociada con proteinuria e hipertensión. La proteinuria va de un rango de 0.4 a 2 gr/día pero la proteinuria en rango nefrótico se puede observar en presencia de nefropatía del injerto. Los hallazgos histológicos se caracterizan por fibrosis intersticial, atrofia tubular, esclerosis glomerular, y obliteración vascular. Los estímulos aloantígeno dependiente y aloantígeno independiente pueden causar inflamación mononuclear. Los factores aloantígeno dependientes son la histocompatibilidad entre el donante y el receptor, presencia de anticuerpos anti-HLA, cuadros de rechazo subclínico, rechazo agudo, mal manejo inmunosupresor y poca adherencia al tratamiento, niveles séricos de CXCL 10, altos niveles de CD30 y los factores aloantígeno independiente son la edad del donador y el receptor, comorbilidades del donador, isquemia reperfusion, índice de masa corporal, infecciones virales, hiperlipidemias e hipertensión (10).

Las glomerulopatías de novo o recurrentes que se comentaron en párrafos anteriores según su orden de frecuencia y afectación a la función del injerto renal son dependiendo el país en el cual se hacen los estudios, internacionalmente se ha aceptado que la principal glomerulopatía de novo es la membranosa y la principal glomerulopatía recurrente es la GEFyS como ya se mencionó anteriormente, aunque según algunos reportes de países asiáticos fue la glomerulonefritis por IgA (18).

Algunas otras complicaciones crónicas que pueden llevar a disfunción del injerto y que se presentan con mucha frecuencia son la Hipertensión Arterial Sistémica que se presenta en el 60 al 80% de los pacientes trasplantados esta puede ser secundaria a inmunosupresores como la ciclosporina, tacrolimus y esteroides, eventos de rechazo agudo y crónico, alteración en la función renal, estenosis de la arteria renal, glomerulonefritis de novo o recurrentes, riñones nativos, factores genéticos en el donante o receptor, obesidad, hipercalcemia.

A partir del sexto mes predominan las infecciones bacterianas urinarias o neumonías extrahospitalarias y las virales crónicas como coriorretinitis por CMV, hepatitis B y C, Epstein-Barr, poliomavirus (17).

**MATERIAL Y METODO:** Estudio descriptivo, observacional retrospectivo, transversal.

*Evaluación clínica:* Se analizarán los expedientes clínicos de los pacientes con trasplante renal a quienes se les realizó biopsia del AIR en el periodo del 2008 al 2009. Se recolectarán los siguientes datos: edad, género, causa de la IRC en los riñones nativos, fecha del trasplante, diagnóstico presuntivo para la toma de biopsia del AIR, complicaciones agudas (médicas o quirúrgicas), complicaciones crónicas, tiempo de isquemia caliente, tiempo de isquemia fría, tipo de donador (vivo relacionado, emocionalmente relacionado o fallecido), Prueba de reactividad de antígeno, prueba cruzada, HLA del donador y receptor, grupo sanguíneo y Rh del donador y receptor, niveles séricos y tipo de terapia de inmunosupresión de mantenimiento en el momento de la biopsia del injerto renal, filtrado glomerular medido por depuración de creatinina al momento de la toma de la biopsia, características del sedimento urinario en el momento de la toma de la biopsia, enfermedades diferentes a la enfermedad del injerto renal (HTAS, DM, Dislipidemia, Hiperuricemia etc.), cuadros infecciosos, citologías urinarias, serología viral (TORCH, VHB, VHC, VIH), BAAR en orina y expectoración y fármacos no inmunosupresores en el periodo previo a la toma de biopsia del injerto.

*Evaluación HP:* El material consistirá en biopsias del AIR obtenido mediante cirugía “a cielo abierto” o punción percutánea, fijado en formalina amortiguada al 10% con fosfato según procedimiento de rutina. Uno de los autores revisará mediante microscopia de luz convencional al menos 6 preparaciones histológicas cortadas a 3 micrómetros de espesor (2 hematoxilina-eosina (HE), 2 ácido periódico-Schiff (PAS), 1 tricrómico de Masson (TM) y 1 retículo de Jones (RJ)). Se utilizarán los criterios actualmente aceptados y reconocidos para el diagnóstico morfológico de los cambios postrasplante (5, 6).

*IFD:* la búsqueda de depósitos de inmunocomplejos (IC) según patrones reconocidos (5), se realizará en un fragmento representativo de corteza renal seleccionado del tejido fresco al momento de la consulta transoperatoria (ETO) durante la toma de biopsia del AIR. El tejido se congeló a -25°C y fue cortado con criotomo modelo IEC Minotome (International Equipment Company) a 3 micrómetros de espesor, fijado en acetona a -20°C e incubado (según protocolo estandarizado en el servicio de patología) con anticuerpos fluorococinados contra inmunoglobulinas (Ig) de tipo G, A, M, proteínas del sistema de complemento (C1q, C3, C4), cadenas ligeras de Ig kappa/lambda y fibrinógeno. Estas laminillas serán evaluadas por el mismo autor en un microscopio Olympus CH-2 con adaptador BH2-RFCA para luz ultravioleta.

#### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

**Criterios de inclusión:** todos los pacientes con injerto renal a los que se haya realizado biopsia renal en el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2009 y que tengan expediente clínico vigente.

**Criterios de exclusión:** pacientes con biopsia renal los cuales no tengan expediente clínico vigente.

#### **VARIABLES**

**1.-Edad:** momento de la vida del paciente en el cual se realizó la toma de la biopsia del injerto renal. Se medirá en años.

**2.-Género:** paciente hombre o mujer

**3.-Causa de la Insuficiencia Renal Crónica en riñones nativos:** diagnóstico clínico o histopatológico (en caso de contar con biopsia) de riñones nativos que llevaron a la Insuficiencia Renal Crónica.

**4.-Tipo de donador:** persona que autorizará, previo consentimiento informado firmado por él o en caso de ser un donador fallecido por sus familiares, la nefrectomía del donador. Se mencionará únicamente si se trata de donador vivo relacionado, vivo emocionalmente relacionado o fallecido.

**5.-Prueba de reactividad de antígeno (PRA):** monitoreo de anticuerpos anti-HLA del receptor que sirve para conocer el grado de aloinmunización humoral y se expresa en porcentaje (%) siendo < 30% un factor que condiciona sobrevida más larga del AIR.

**6.-Prueba cruzada:** determinación sistemática de anticuerpos anti-HLA del receptor en contra de linfocitos del donador. Esta se reportará como positiva o negativa.

**7.-Determinación de HLA donador y receptor:** complejo mayor de histocompatibilidad que codifica un grupo de antígenos de la superficie celular que define la naturaleza extraña o alogénica de los órganos o tejidos trasplantados. Se consideraran la cantidad de antígenos HLA-A, HLA-B, HLA-DR que compartan tanto el donador como el receptor.

**8.-Grupo sanguíneo y Rh del donador y el receptor:** antígenos de los grupos eritrocitarios ABO presentes en los endotelios vasculares de diversos órganos, al haber incompatibilidad del grupo los anticuerpos (isoaglutininas anti A y/o anti B) contra estos antígenos provocan una lesión tisular que conduce al rechazo. En esta unidad se siguen las reglas que regulan la transfusión sanguínea.

**9.-Fecha del trasplante renal:** momento de la vida del paciente en el que se realizó la o las cirugías de trasplante renal

**10.-Tiempo de isquemia caliente:** periodo comprendido entre el paro circulatorio, de un donador fallecido, y el comienzo de la conservación fría. Se medirá en minutos.

**11.-Tiempo de isquemia fría:** periodo de conservación en el cual los riñones son irrigados con soluciones conservadoras (Collins o solución de la universidad de Wisconsin) y separados y finalmente colocados en hielo dentro de contenedores estériles para su transporte. Este tiempo se mide en horas.

**12.-Complicaciones agudas del AIR:** aquellos trastornos que aparecen en los primeros 6 meses postrasplante. Pueden ser complicaciones médicas o quirúrgicas. Dentro de las complicaciones médicas se tomarán: sospecha de rechazo hiperagudo, rechazo acelerado, rechazo agudo, función retardada del AIR, necrosis tubular aguda, nefrotoxicidad por ACN, recidiva de la nefropatía de los riñones nativos, rotura del AIR; presencia de infecciones (virales, bacterianas, parasitarias y fúngicas) mediante cultivos de secreciones, hemocultivo, urocultivo, cultivo de expectoración; presencia de HTAS. Complicaciones quirúrgicas: trombosis arterial, trombosis venosa, linfocela, estenosis de la vía urinaria, fístula de la vía urinaria.

**13.-Complicaciones crónicas:** aquellos trastornos que aparecen después de los 6 meses postrasplante, dentro de estas se encuentran: HTAS grave o refractaria la cual no mejora con dos fármacos antihipertensivos, presencia de hipercalcemia postrasplante con calcio sérico por arriba de 12.5 mg/dl hasta después de un año o hipercalcemia sintomática en el postrasplante inmediato, presencia de infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias adquiridas o crónicas con reactivación con evidencia mediante cultivos así como carga viral, toxicidad por medicamentos inmunosupresores mediante alteraciones clínicas y niveles séricos de inmunosupresores en el periodo previo a la toma de la biopsia del AIR, presencia de trastornos linfoproliferativos con evidencia clínica así como mediante biopsia de AIR.

**14.-Diagnostico presuntivo para la toma de la biopsia del AIR:** causa de la toma de la biopsia y se tomarán criterios como: lesión sospechosa a simple vista durante la cirugía de trasplante renal, proteinuria, hematuria, síndrome glomerular, elevación de creatinina sérica, función de excreción anormal, sospecha de infecciones, sospecha de rechazo hiperagudo, acelerado, agudo o crónico; sospecha de glomerulopatía crónica del AIR, sospecha de recidiva de la enfermedad que dio lugar a la IRC en los riñones nativos, desarrollo de una enfermedad glomerular nueva, sospecha de trastorno linfoproliferativo.

**15.-Inmunosupresores administrados al receptor del AIR:** fármacos administrados con el objetivo de prevenir el rechazo del injerto, en nuestra unidad contamos con: esteroides, análogos de las purinas (azatioprina), micofenolato de mofetilo, ciclosporina A (CsA), tacrolimus, sirolimus o rapamicina; anticuerpos policlonales los cuales están indicados como terapia de inducción para prevenir el rechazo agudo así como para el manejo del rechazo agudo establecido o con alto riesgo inmunológico, en nuestra unidad contamos con timoglobulina; anticuerpos monoclonales indicados como terapia de inducción para prevenir el rechazo agudo, y como terapia de rescate, en nuestro hospital se utiliza basiliximab. Se consignarán los niveles séricos más altos de los medicamentos previos a la toma de la biopsia.

**16.-Terapia no inmunosupresora:** medicamentos que se administra el paciente que no tengan la finalidad de prevenir el rechazo del AIR y que se utilicen para tratar otras comorbilidades, se mencionaran los medicamentos, las dosis y niveles séricos en caso de contar con ellos.

**17.-Niveles de creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>):** es el resultado de la degradación de la creatina que es un componente muscular y es el indicador más común de la función renal ya que es filtrada por

los riñones y excretada en la orina. Se mide en mg/dl de suero humano en una muestra de sangre tomada preferentemente en ayunas medidas previo al trasplante, a la semana, al año y la mas reciente de su ultima consulta, así como los niveles en el momento de la biopsia del AIR.

**18.-Tasa de filtrado glomerular (TFG):** volumen de sangre que queda libre de una sustancia en una unidad de tiempo. Se mide en ml/min y se tomara la depuración de creatinina en orina de 24 hrs y se reportara la TFG mas reciente y en el momento de la toma de la biopsia.

**19.-Sedimento urinario:** analisis biológico de la orina en el que se observan hematíes, microbios, cristales y cilindros dependiendo de las características propias de cada elemento es su significado clínico. Se reportará la fecha y los hallazgos del sedimento urinario que llevaron a sospechar en una patología renal de una muestra aislada de orina.

**20.-Citologías urinarias:** es un examen de una muestra de orina “limpia” (mitad de la micción) la cual se utiliza para detectar neoplasias y enfermedades inflamatorias de las vías urinarias. Se reportaran los hallazgos de las citologías urinarias seriadas con fecha de la toma de muestra.

**21.-Diagnóstico histopatológico:** cambios morfológicos observados en la biopsia de AIR específicos o asociados a procesos inmunológicos (rechazo), toxicidad por medicamentos, microorganismos, virus, complicaciones agudas o crónicas no inmunológicas y patrones de depósitos de inmunocomplejos.

**ANALISIS ESTADISTICO:** Medidas de estadística descriptiva (media, mediana, moda y desviación estándar)

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:**

MAYO 3-7, 2010: Recolección de datos del archivo del servicio de anatomía patológica.

MAYO 10-28: Revisión de los expedientes clínico correspondientes en el archivo general del hospital.

MAYO 31-JUNIO 11: Análisis de los datos y elaboración de cuadros.

JUNIO 14-25: Elaboración de informe final.

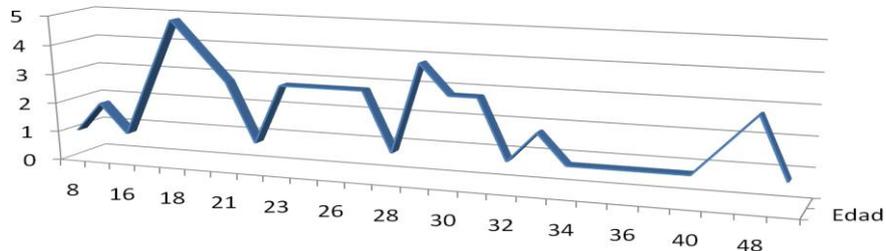
HOJA DE CAPTURA DE DATOS	
VARIABLE	INDICADORES
SEXO	Masculino
	Femenino
EDAD	Años cumplidos
CAUSA DE IRC EN NATIVOS	Glomerulonefritis
	DM
	Nefritis túbulo-intersticial
	HTAS
TIPO DE DONADOR	Vivo relacionado
	Vivo emocionalmente relacionado
	Fallecido
PORCENTAJE DE REACTIVIDAD DE ANTIGENO	0-100%
PRUEBA CRUZADA	Positiva
	Negativa
HLA COMPARTIDOS ENTRE DONADOR Y RECEPTOR	numero de HLA-A que comparten
	numero de HLA-B que comparten
	numero de HLA-DR que comparten
GPO SANGUINEO DONADOR	A
	AB
	B
	O
GPO SANGUINEO RECEPTOR	A
	AB
	B
	O
PERDIDA DEL INJERTO RENAL	si, no
SOBREVIVENCIA DEL TRASPLANTE	
	Meses
TIEMPO DE ISQUEMIA CALIENTE	Minutos
TIEMPO DE ISQUEMIA FRIA	Minutos
COMPLICACIONES AGUDAS DEL AIR	Médicas
	Quirúrgicas
COMPLICACIONES CRONICAS DEL AIR	Rechazo
	Causas no inmunológicas
	Infecciones

	Toxicidad
DX PRESUNTIVO PARA LA TOMA DE BX	Lesión sospechosa a simple vista durante la cirugía de trasplante renal
	Síndrome glomerular
	Proteinuria
	Hematuria
	Elevación de Creatinina sérica por arriba del 30% sobre la basal
	Función de excreción anormal
	Sospecha de infección del injerto renal
	Sospecha de rechazo hiperagudo, agudo, acelerado, crónico
	Sospecha de glomerulopatía crónica del injerto renal
	Sospecha de recidiva de la enfermedad renal original
	Sospecha de nueva enfermedad glomerular
	Sospecha de enfermedad linfoproliferativa
TIPO DE TX INMUNOSUPRESOR	Inducción
	Mantenimiento o sostén
	Rescate
Cr PREVIO AL TRASPLANTE	mg/dl
NIVEL DE Cr A LA SEMANA DEL TRASPLANTE	mg/dl
NIVEL DE Cr AL AÑO DEL TRASPLANTE	mg/dl
NIVEL DE Cr DE LA ULTIMA CONSULTA	mg/dl
TASA DE FG AL AÑO POST TRASPLANTE	ml/min
TASA DE FG DE LA ULTIMA CONSULTA	
SEDIMENTO URINARIO	Hematíes
	Bacterias
	Cristales,
	Cilindros
CITOLOGIA URINARIA	Diagnóstico
DX HISTOPATOLOGICO	Diagnóstico

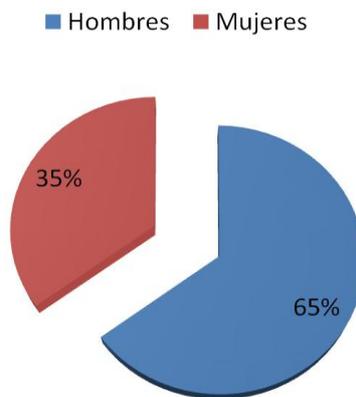
## RESULTADOS

De los 96 casos elegidos entre los años 2008 y 2009 se tomaron 57 de éstos que cumplieron los criterios de inclusión.

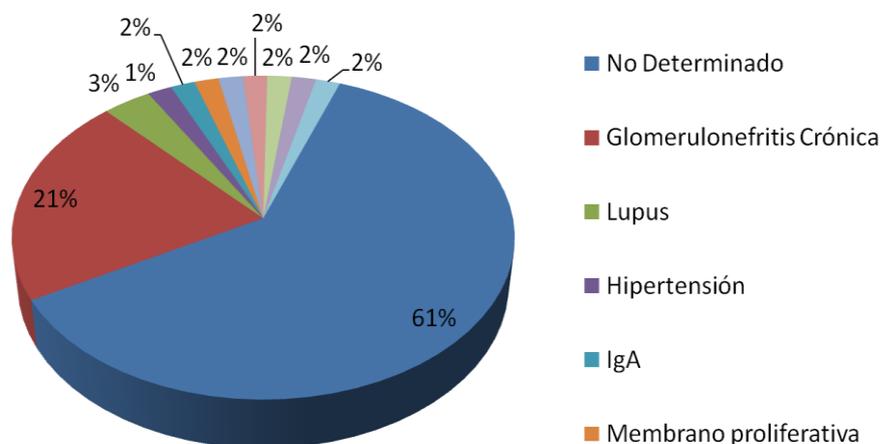
Encontramos que el rango de edad iba de los 8 a los 50 años (media 27.15, SD +- 9.65 años), mediana de 26 y moda de 18 años (5 casos).



El género dominante fue el masculino con un 65% de los casos contra un 35% de mujeres.

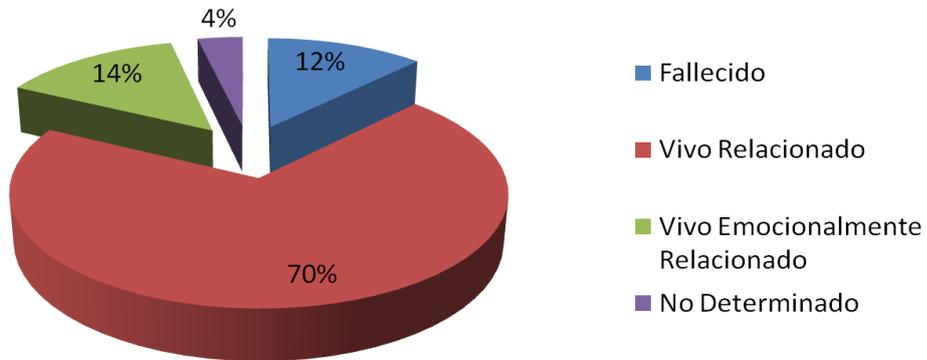


Se encontró que la principal causa de IRC en riñones nativos fue de etiología no determinada, seguida de glomerulonefritis crónica y en tercer lugar el Lupus Eritematoso Sistémico, algunas otras causas en las que se presentó un solo caso como: Glomerulonefritis membrano proliferativa, Síndrome de Alport, Nefropatía por IgA, HTAS, Micronangiopatía trombótica, Necrosis Cortical, reflujo vésico-ureteral, y causas obstructivas de las vías urinarias, no se plasman completas en el gráfico.



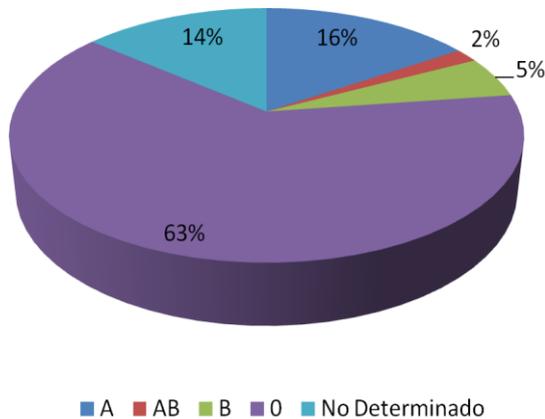
El tipo de donador prevalente fue el Donador Vivo Relacionado, seguido del Emocionalmente Relacionado; en el 4 % de los casos no se determinó el donador ya que no aparecía el dato en el expediente clínico.

**Columna1**

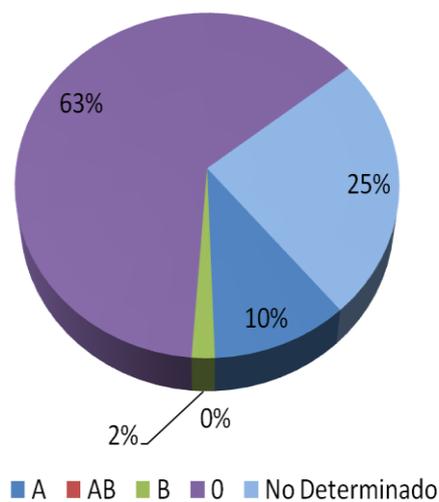


El grupo sanguíneo predominante tanto para el donador como para el receptor fue el O, seguido del A para el receptor y no determinado en el donador ya que no se contaba con este dato en el expediente clínico.

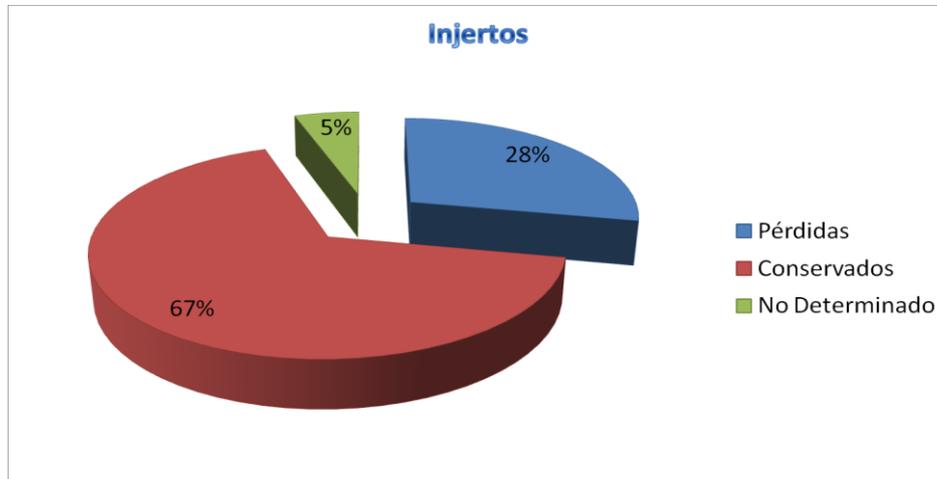
**Receptor**



**Donador**

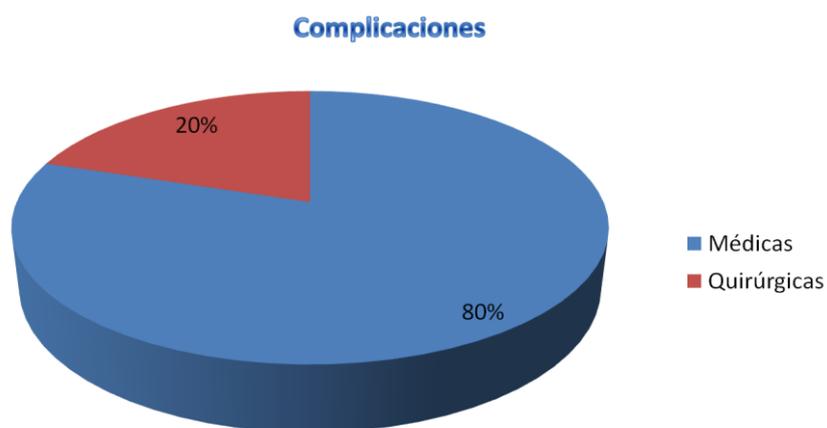


67 % de los pacientes analizados conservan aún el Injerto Renal, con pérdidas en el 28 % de los casos, el 5 % corresponde a los no determinados ya que no se encontró este dato en los expedientes. Como dato interesante encontramos que la sobrevida del injerto de aquellos pacientes que lo perdieron tenía un rango de 3 a 180 meses.

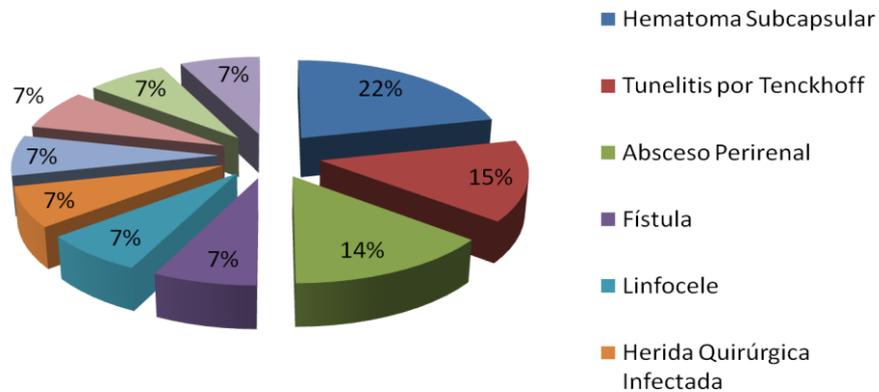


Sobrevida del injerto (meses)	
Rango	3 – 180
Mediana	39
Moda	12 y 48 (2 veces)
Promedio	58
Desviación Estándar	53.18

Las principales complicaciones reportadas en los primeros 6 meses posteriores a la cirugía de trasplante fueron médicas dentro de las que destacan el rechazo agudo, seguido de elevación de la creatinina sérica por alguna otra causa, infección de origen viral (predominando el Poliomavirus, Hepatitis C, Herpes Zoster y Citomegalovirus), cuadros febriles en los cuales no se aisló agente infeccioso y que fueron manejados con tratamiento antimicrobiano remitiendo con esto el síntoma, algunas otras infecciones en órganos que no fueron el injerto renal; las causas menos frecuentes fueron infecciones bacterianas, síndrome urémico, crisis convulsivas, hematuria, toxicidad por inmunosupresores, Diabetes mellitus, proteinuria, nefropatía crónica del AIR, microangiopatía trombótica y peritonitis asociada al catéter tenckhoff oscilando este tipo de complicaciones agudas entre 2 a 6 % de los casos.

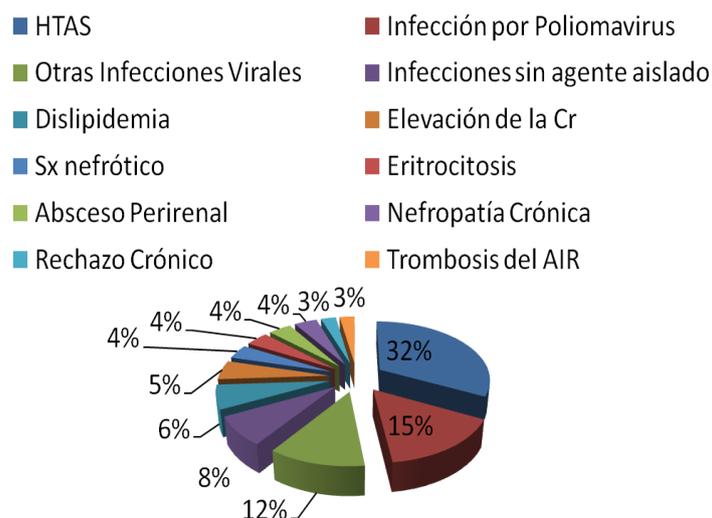


Las complicaciones quirúrgicas se encontraron en el 20% de los casos y destacan el hematoma subcapsular, tunelitis asociada al catéter tenckhoff y el absceso perirrenal; algunas otras complicaciones quirúrgicas como son fístula del AIR, linfocele, herida quirúrgica infectada, choque hipovolémico por dehiscencia de anastomosis que amerito laparotomía exploratoria de urgencia, dehiscencia del implante ureteral, vejiga retencionista y colecciones perirenales tuvieron



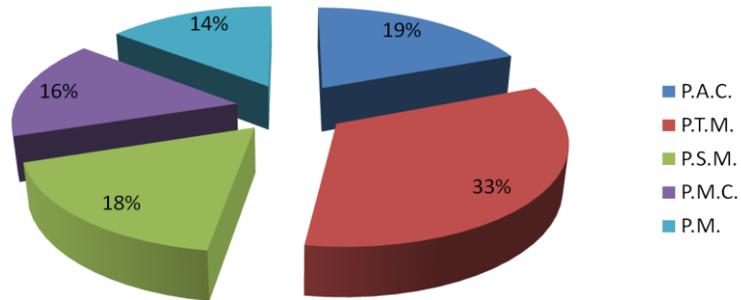
El 57.6 % de los pacientes presentó complicaciones crónicas, la principal complicación crónica fue la Hipertensión arterial sistémica seguida de la infección por Poliomavirus y otras infecciones virales; entre otras causas menos comunes encontramos a infecciones sin agente aislado, dislipidemia, elevación de la creatinina serica de causa desconocida, síndrome nefrótico, eritrocitosis, absceso perirrenal, rechazo crónico, trombosis del AIR, infecciones bacterianas, hematoma subcapsular, tunelitis asociada al catéter tenckhoff, fistula colo-vesical, síndrome urémico, microangiopatía trombótica, hiperuricemia, absceso perirrenal, estenosis uretral, nefritis lúpica, y otras como esófago de Barret.

### Complicaciones



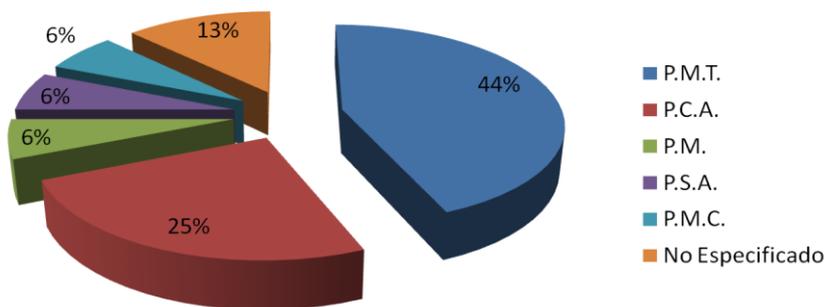
El 33 % de los pacientes tenían tratamiento inmunosupresor a base de prednisona, tacrolimus y micofenolato de mofetilo, seguido del esquema prednisona, azatioprina y ciclosporina A.

### Esquemas Inmunosupresores



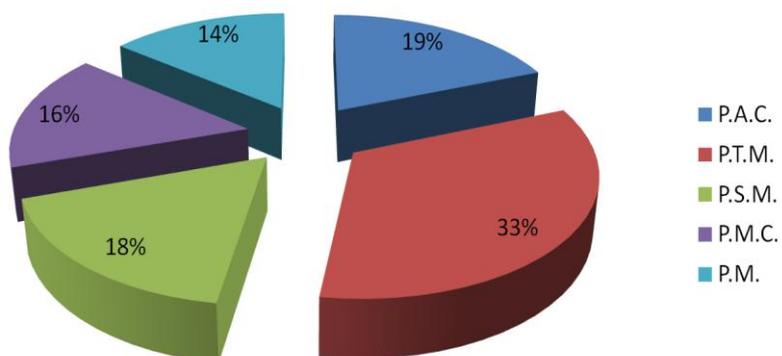
El principal manejo inmunosupresor en los pacientes que perdieron el injerto fue a base de prednisona, micofenolato de mofetilo y tacrolimus, seguido del de prednisona, ciclosporina y azatioprina.

### Esquemas Inmunosupresores En Injertos Perdidos

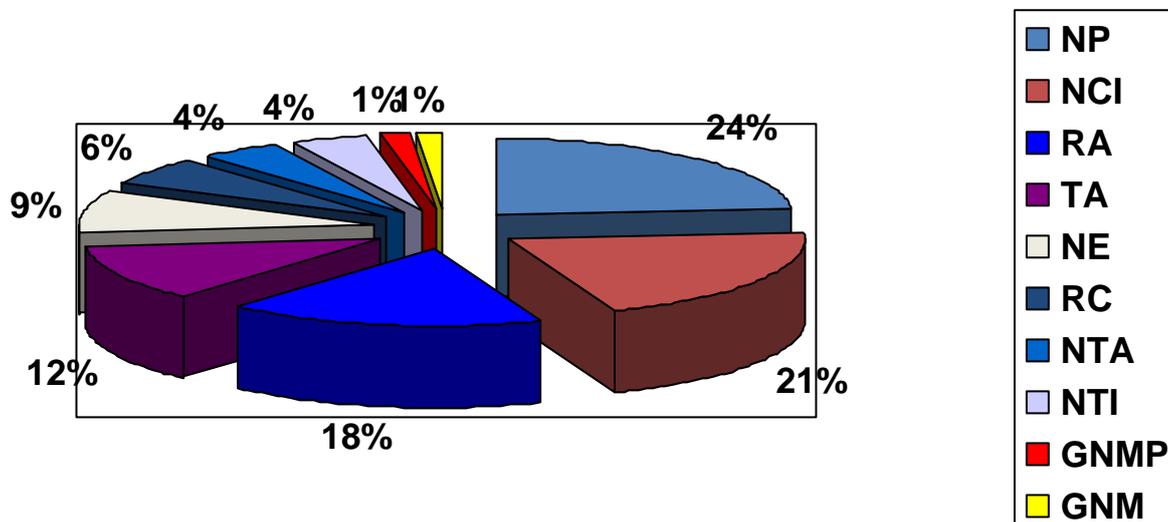


El principal esquema de inmunosupresores en pacientes con injertos conservados fue a base de prednisona, micofenolato de mofetilo y tacrolimus, seguido del de prednisona, azatioprina y ciclosporina.

### Esquemas Inmunosupresores En Injertos Conservados



La principal causa de disfunción del AIR fue la infección por Poliomavirus, seguida del rechazo crónico del injerto, rechazo agudo y la toxicidad por anticalcineurínicos, hecho que contrasta con los resultados obtenidos en otros países y que se han publicado a nivel internacional.



NP (Nefropatía por Poliomavirus); NCI (Nefropatía crónica del AIR); RA (Rechazo agudo); TA (Toxicidad por anticalcineurínicos); NE (No especificada); RC (Rechazo Crónico); NTA (Necrosis tubulat aguda); NTI (Nefritis túbulo intersticial); GNMP (Glomerulonefritis membrano proliferativa); GNM (Glomerulopatía membranosa).

### CONCLUSIONES:

En el estudio encontramos que la principal causa de disfunción del injerto renal en una etapa temprana y tardía fue la infección por el Poliomavirus hecho que contrasta con países de primer mundo, ya que en Nueva Zelanda y Australia reportan que la principal causa s la necrosis tubular aguda en los primeros 6 meses y la nefropatía crónica del injerto como causa de disfunción crónica.

En conclusión nuestro estudio tuvo varias limitantes, ya que no se encontraron todos los expedientes clínicos disponibles, además de haber sido un estudio retrospectivo, además de no contar con estudios indispensables para el correcto diagnóstico histopatológico, ya que no todas las piezas cuentan con estudio de inmunofluorescencia y ninguna muestra cuenta con microscopía electrónica, esta limitación técnica es muy importante ya que nos limita el hacer diagnósticos diferenciales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Howie AJ. Handbook of Renal Biopsy Pathology. 2<sup>nd</sup> Ed. London: Springer. Cap 11, p 263-304.
- 2.- Fellström B, Larsson E, Zezina L. Pathophysiology of the Progression of Renal Graft Dysfunction. *Transplant Proc*, 33, 299-301 2001.
- 3.- Fellström B. Progression of chronic Renal Transplant Dysfunction. *Transplant Proc*, 33, 3355-3356, 2001.
- 4.- Dallman M. *Kidney Transplantation*. 6<sup>th</sup> ed. Oxford: Saunders. Cap 24, p 383-415.
- 5.- Colvin RB, Nickleleit V. *Heptinstall's pathology of the kidney*. 6<sup>th</sup> ed. Chapel Hill: Williams & Wilkins. Cap 28, p. 1348-1453.
6. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int*. Vol. 55 (1999), pp. 713-723.
- 7.- Arias M, Morales J.M, Pallardo L.M, Ruíz J.C. Complicaciones agudas del trasplante renal. *Normas de actuación clínica en nefrología 2005*, p 41-56.
- 8.- Campbell S, McDonald S, Webster A, Excell L, Livingston B. *Transplantation*. ANZDATA registry 2009 report, Cap 8, p 2-27 (2009)
- 9.- Ferreira A, Viana H, Carvalho F, et al: Chronic Allograft Dysfunction-Is there a treatment?. *Transpl Proc*, 41, 874-876 (2009)
- 10.- Ponticelli C. *Medical complications of kidney transplantation*. 1<sup>st</sup> ed. United Kingdom: Informa. Cap 3, p 71-83 (2007)
- 11.- Foster K, Cohen D, D'Agatti V, Markowitz G. Primary Renal Allograft Dysfunction. *Am J Kidney Dis*, Vol 44, No. 2 (August) 2004: pp 376-381.
- 12.- Hariharan S, Adams M, Brennan D, Davis C, First M, Johnson C et al. Recurrent and the novo glomerular disease after renal transplantation. *Transplantation*, Vol 68 (5), (September) 1999, pp 635-641.
- 13.- Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, et al: Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 347: 103, 2002.
- 14.- Heidet L, Gognadoux ME, Beziau A, et al: Recurrence of the novo membranous glomerulonephritis on renal grafts. *Clin Nephrol* 41:314, 1994.
- 15.- Monga G, Mazzuco G, Basolo B, et al: Membranous glomerulonephritis (MGN) in transplanted kidneys: investigation on 256 renal allografts. *Mod Pathol* 6:249, 1993.
- 16.- Truong L, Gelfand J, D'Agati V, et al: De novo membranous glomerulonephropathy in renal allografts: a report of ten cases and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 14: 131, 1989.
- 17.- Danovitch G. *Handbook of kidney transplantation*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and wilkins. Cap 9, pp 234-278.

18.- Chung J, Park SK, Kim SC, et al: Glomerulonephritis is the major cause of proteinuria in renal transplant recipients: histopathologic findings of renal allografts with proteinuria. Clin transplantation 2000; 14: 499-504.

19.- Ivanyi B. A primer on recurrent and de novo glomerulonephritis in renal allografts. Nature Clin Pract Nephrol. (August) 2008, vol 4, No. 8, pp 446-457.