



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO
LICEAGA”**



**HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN BIOPSIAS DE INJERTOS
RENALES, RECIBIDAS EN EL SERVICIO DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”
DEL 2009 AL 2013”.**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA.**

PRESENTA:

DRA. ANA LAURA MENA RODRÍGUEZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. MARÍA VIRGILIA SOTO ABRAHAM

MÉXICO, DF. JULIO DEL 2014



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.

INDICE

MARCO TEORICO.....	03
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	14
OBJETIVOS	
- GENERAL.....	15
- ESPECÍFICOS.....	15
METODOLOGÍA	
- DISEÑO DEL ESTUDIO	16
- UNIVERSO.....	16
- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	16
- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	16
- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	16
- VARIABLES.....	17
- RECOLECCIÓN DE DATOS.....	19
- ORGANIZACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
- CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	19
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES.....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	27

MARCO TEORICO

La insuficiencia renal crónica (IRC) es una de las patologías más frecuentes de las últimas décadas. En el ámbito mundial su prevalencia oscila entre el 3 y el 21,8%, estimada a partir de la aplicación de la fórmula Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). En México la IRC es un problema de salud catastrófico, resultante de diversas enfermedades; la situación actual del país es similar a la registrada en todo el mundo y lamentablemente conduce hacia un desenlace fatal si no es tratada y diagnosticada a tiempo. Las cifras de morbilidad y mortalidad son alarmantes, debido al número crecientes de casos, por los altos costos de inversión, recursos de infraestructura y humanos limitados, la detección tardía aumenta altas tasas de mortalidad en los programas de sustitución renal. En México se estima una incidencia de pacientes con insuficiencia renal crónica de 377 casos por millón de habitantes y la prevalencia de 1,142 casos; se cuenta con alrededor de 52000 pacientes en terapias sustitutivas.^{3,10} En un escenario donde la diálisis peritoneal y hemodiálisis crónica son alternativas para prolongar la vida en estos pacientes con un alto costo anual, según estudios demográficos realizados en los EUA, al compararse con un menor costo después del trasplante renal, lo que resulta determinante y altamente significativo para la mejoría ostensible en la calidad de vida de estos enfermos (trasplante renal comportamiento histopatológico en 5 años); sin embargo, el desfase entre el número de donaciones y la demanda de trasplantes reproduce la situación que en otros países ya se ha presentado o se presenta de forma más aguda. De acuerdo con las estadísticas del Centro Nacional de Trasplante (CENATRA), del 2013, se cuenta con 345 hospitales autorizados para trasplante de órganos a nivel nacional, y 229 programas intrahospitalarios de trasplante renal autorizados, realizándose en el 2013 un total de 2707 trasplantes renales (donador vivo 1960 y cadavérico 747). Por entidad federativa, el Distrito federal, Jalisco y Guanajuato ocupan los tres primeros lugares en trasplante renal, mientras que Chiapas, Colima y Durango

ocupan los últimos tres lugares. Aunque estas cifras han aumentado considerablemente en los últimos diez años, la población que requiere recibir un trasplante renal ha aumentado vertiginosamente; la lista de espera muestra que la demanda rebasa por mucho el número de injertos de los que se dispone.⁶

A estas cifras hay que agregar, que día tras día se presenta el reto de optimizar los protocolos quirúrgicos y de manejo para los trasplantes renales, a fin de garantizar la mayor tasa de éxito, pues la conservación, el resultado y el futuro del injerto dependen de muchos factores. En la literatura se han propuesto una serie de factores que influyen en el resultado del trasplante y que deben controlarse y estudiarse aún más, algunos de estos como la edad, sexo, tiempo de isquemia fría, tiempo en diálisis, compatibilidades HLA, anemia, entre otros, los cuales son posibles de valorar clínicamente y permitirán la apreciación inicial.⁴

En las últimas décadas el desarrollo alcanzado en trasplante renal ha permitido lograr altas tasas de supervivencia del injerto. Las alteraciones y complicaciones en los primeros días postrasplante son hoy suficientemente conocidas y se ha avanzado bastante en su prevención y manejo, lográndose una mejoría dramática en la supervivencia a corto plazo. Las principales causas de disfunción en esta primera fase incluyen rechazo agudo, trombosis y necrosis tubular aguda, entre otras. Una mejoría en el mantenimiento del donante y la preservación del órgano, adecuadas técnicas quirúrgicas y la introducción de nuevos medicamentos inmunosupresores han contribuido grandemente a este avance. Sin embargo, la supervivencia del injerto a largo plazo sigue siendo considerado uno de los mayores obstáculos para el éxito del trasplante renal. La mejoría futura en la supervivencia del injerto dependerá de un mejor entendimiento y tratamiento de la nefropatía crónica del trasplante (NCT); en la patogénesis de ésta juegan un papel importante mecanismos inmunológicos y no inmunológicos.^{1, 2}

Entre los mecanismos no inmunológicos están los factores del donante (incluida la calidad del tejido renal), la toxicidad por medicamentos, las alteraciones obstructivas, recurrencia de la enfermedad de base, etcétera.¹⁵

La evaluación histológica del injerto renal constituye un reconocido método diagnóstico (el estándar de oro), para la evaluación, manejo y seguimiento clínico del mismo, así como para la definición del pronóstico basado en la interpretación objetiva de las diferentes alteraciones, sobre todo de aquellos factores que escapan de la evaluación clínica inicial. Las causas de disfunción pueden ser: rechazo agudo o crónico, necrosis tubular aguda (NTA), infecciones, obstrucción vascular (trombosis o estenosis), obstrucción de vías urinarias, toxicidad por medicamentos, y enfermedad glomerular recurrente o de novo. Además de determinar la causa de la disfunción, debemos tratar de graduar su severidad y de determinar si la lesión es o no reversible.¹⁵

CAUSAS INMUNOLOGICAS

Una vez que el riñón se ha trasplantado, el sistema inmune del receptor reconoce al injerto como un elemento extraño y en corto tiempo e inexorablemente lo rechazará, a menos que el donante sea un gemelo idéntico.

Los principales iniciadores del rechazo son las diferencias individuales entre los humanos del antígeno leucocitario o sea del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) que está presente en todas las células nucleadas y plaquetas.¹⁷

Las moléculas *Clase I* son reconocidas por las células T citotóxicas CD_8 que al diferenciarse a células T citotóxicas maduras, juegan un papel importante en el daño celular y tisular del rechazo. Las células "*natural killer*" aunque comprenden una pequeña parte del infiltrado inflamatorio, también pueden destruir a células blanco sin la intervención de antígenos de histocompatibilidad y receptores de células T. Los antígenos *Clase II* del CMH son codificadas en la región HLA-D y

sus subregiones (DP,DQ,DR) y se expresan en un número limitado de células como son los linfocitos B, monocitos, macrófagos y células dendríticas, sin embargo los antígenos *Clase II*, pueden ser inducidos también en diferentes células (linfocitos T, células endoteliales, epitelio tubular renal, etc.) por el interferon gamma y otros mediadores inmunes y de esa manera sus moléculas son reconocidas por las células T ayudadoras CD_4 que proliferan, se activan y producen linfoquinas tales como: IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, interferon gamma, etc. Esto permite la diferenciación y maduración de las células T citotóxicas, la aparición de hipersensibilidad de tipo retardada y la respuesta inmune humoral. ⁹

La mediación del interferón gamma y la expresión de los antígenos *Clase II* del CMH en las células endoteliales, el epitelio tubular y otras células permiten interactuar además con las células T ayudadoras, agravando aún más la respuesta inmune. Por otra parte el papel de la hipersensibilidad retardada es importante y contribuye a reclutar macrófagos en el proceso de rechazo que producen citoquinas: IL-1, IL-6, IL-8 y el FNT μ promueven la diferenciación, proliferación y migración de células inmunes, aumenta la permeabilidad vascular y mejora la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales y otras células, facilitando así la entrada selectiva de diferentes células inflamatorias en el rechazo. Al mismo tiempo los monocitos macrófagos poseen también actividad procoagulante importante, que se hace prominente y no es contrarrestada en el rechazo severo cuando aparece necrosis fibrinoide y trombosis de vasos.⁹

A pesar de los avances en terapia inmunosupresora, el rechazo del injerto constituye una de las principales causas de disfunción y pérdida del mismo, y aunque el porcentaje de rechazos ha variado notablemente en relación con los diferentes protocolos inmunosupresores que históricamente se han utilizado, se hace imprescindible en los pacientes con insuficiencia funcional del injerto la realización de la biopsia para el diagnóstico de episodios de disfunción del injerto, que ocurren entre el 50% y el 70% de los pacientes después del trasplante.^{16, 19}

El estudio histopatológico de la biopsia renal en la disfunción del injerto debe encararse aproximándose a los criterios patogenéticos conocidos, que por supuesto tengan relevancia terapéutica y puedan ser reproducidos. Para perfeccionar las clasificaciones existentes y unificar criterios al respecto se realiza en Banff, Canadá, en 1993 un taller internacional con el fin de implantar un nuevo esquema de clasificación histopatológica para el rechazo, el cual fue modificado posteriormente para dar paso a la clasificación de Banff del año 1997, que cuantificaba la patología del rechazo en 6 grados, e incluye un detallado conteo del infiltrado inflamatorio, la tubulitis, la endotelialitis y las lesiones glomerulares. Esta clasificación ha tenido diversas actualizaciones (Banff 2009) (Figura 1). Siendo la más reciente la del 2013, en donde se establece lo siguiente.^{8, 20}

- Recientes estudios demuestran que la sensibilidad y la especificidad del c4d es cuestionable, por lo que no es un marcador específico de rechazo humoral y debemos enfocarnos en hallazgos histopatológicos, por lo que se establecen criterios para la valoración de rechazo humoral en presencia o ausencia de c4d.
- Dos fenotipos para rechazo humoral, tipo 1 pacientes presencibilizados y tipo 2 con formación de anticuerpos de novo
- Se redefinen criterios para la glomerulopatía crónica
- Se reconoce la arteritis leve y moderada como criterio de rechazo humoral.
- El rechazo humoral agudo ya no se clasifica como I, II, III.

Estableciéndose además categorías diagnósticas de rechazo humoral:

- Rechazo agudo/activo mediado por anticuerpos:
 - o Daño tubular agudo
 - o Inflamación de la microvasculatura (capilaritis y/o glomerulitis)
 - o Arteritis
 - o Microangiopatía trombótica
- Rechazo crónico/activo mediado por anticuerpos:

- Glomerulopatía crónica del trasplante (duplicación de membranas capilares)
- Multilaminación en capilares peritubulares
- Fibrosis subíntima de novo
- Presencia de c4d sin evidencia de rechazo:
 - C4d 2(+) lineal en más del 25% en IF y de cualquier intensidad en IHQ
 - Ningún hallazgo histológico en microscopía de luz ni en microscopía electrónica de rechazo humoral agudo o crónico.
 - Ningún dato histológico de rechazo celular ni de alteraciones limítrofes, ni presencia de infección.

En cuanto al rechazo celular, los principales hallazgos histológicos son la tubulitis, el infiltrado inflamatorio intersticial conformado principalmente por linfocitos y macrófagos, la arteritis y la arteriopatía crónica y prácticamente no hubo cambios en la revisión del 2013.⁸

Figura 1.- Banff 97. Categorías de diagnóstico de la biopsia del injerto renal Banff 09 actualización.¹³

1. Normal
2. Cambios mediados por anticuerpos (puede coincidir con categorías 3, 4, 5 y 6) Se basa en la demostración de anticuerpos antidonante circulantes, C4d ⁺ y patología del injerto
a) Depositos de C4d sin evidencia morfológica de rechazo activo C4d ⁺ , presencia de anticuerpos antidonante circulantes, ausencia de signos de rechazo agudo o crónico celular o humoral (p. ej. g0, cg0, ptc0), no laminación ptc (<5 láminas en microscopio electrónico), no NTA-like con mínima inflamación. Casos con cambios <i>borderline</i> simultáneos se consideran indeterminados
b) Rechazo agudo mediado por anticuerpos* C4d ⁺ , presencia de anticuerpos antidonante circulantes y evidencia morfológica de daño tisular agudo, como (tipo/grado): I. NTA-like, mínima inflamación II. Inflamación en capilares peritubulares y/o glomerulares (ptc/g >0) y/o trombosis III. Arterial, v3
c) Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos* C4d ⁺ , presencia de anticuerpos antidonante circulantes y evidencia morfológica de daño tisular crónico, tales como dobles contornos en capilares glomerulares y/o multilaminación de membrana basal de capilares peritubulares y/o fibrosis intersticial/atrofia tubular y/o engrosamiento fibrointimal en arterias
3. Cambios <i>borderline</i>: «sospecha» de rechazo agudo mediado por células T (puede coincidir con categorías 2, 5 y 6). Esta categoría se usa cuando no hay arteritis intimal, pero sí hay focos de tubulitis (t1, t2 o t3) con leve infiltración intersticial (i0 o i1) o infiltración intersticial (i2, i3) con leve tubulitis (t1)
4. Rechazo agudo mediado por células T (puede coincidir con categorías 2, 5 y 6)
a) Rechazo agudo mediado por células T (tipo/grado) IA. Casos con inflamación intersticial significativa (> 25% del parénquima afectado, i2 o i3) y focos de moderada tubulitis (t2) IB. Casos con inflamación intersticial significativa (>25% del parénquima afectado, i2 o i3) y focos de tubulitis grave (t3) IIA. Casos con arteritis intimal leve-moderada (v1) IIB. Casos con arteritis intimal grave que afecta a >25% del área luminal (v2) III. Casos con arteritis «transmural» y/o cambios fibrinoides arteriales y necrosis de células de capa media muscular con infiltrado inflamatorio linfocítico acompañante (v3)
b) Rechazo crónico activo mediado por células T «Vasculopatía crónica del injerto» (fibrosis de la intima arterial con infiltrado inflamatorio mononuclear en la fibrosis, formación de neointima)
5. Fibrosis intersticial y atrofia tubular sin evidencia de ninguna etiología específica (puede incluir esclerosis vascular y glomerular no específicas, pero la gravedad se gradúa por los hallazgos tubulo-intersticiales) Grado I. Fibrosis intersticial leve y atrofia tubular (<25% del área cortical) II. Fibrosis intersticial moderada y atrofia tubular (26-50% del área cortical) III. Fibrosis intersticial grave y atrofia tubular (>50% del área cortical)
6. Otros: cambios no considerados secundarios a rechazo agudo y/o crónico (pueden incluir lesiones aisladas g, cg, o cv y coincidir con categorías 2, 3, 4 y 5)

FIBROSIS INTERSTICIAL Y ATROFIA TUBULAR SIN EVIDENCIA DE NINGUNA ETIOLOGIA ESPECIFICA

Esta categoría se reserva para aquellos casos en los que se presentan lesiones de fibrosis intersticial y atrofia tubular sin una causa específica.

En las biopsias de seguimiento esta lesión es frecuente y tiende a progresar durante los primeros meses. Sin embargo, a partir de estudios realizados tanto en biopsias de seguimiento como en biopsias diagnósticas, desde hace unos años se ha ido imponiendo la idea de que la presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular solamente se asocia a un peor pronóstico en comparación a las biopsias con una histología normal cuando esta lesión se acompaña de inflamación túbulo-intersticial, ya sea en las áreas sanas del riñón o en las áreas que presentan fibrosis intersticial.¹⁴

La presencia de un rechazo agudo previo o la nefropatía del polioma son factores de riesgo para este cuadro histológico. La fisiopatología de este cuadro histológico no se conoce bien aunque se ha sugerido que pudiera representar una forma de rechazo celular crónico. Otros autores sugieren que esta lesión se relacionaría con alteraciones de la capacidad de reparación del daño tisular.¹⁸

TOXICIDAD POR INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

Los inhibidores de la calcineurina son vasoconstrictores renales y su administración se asocia a una disminución del filtrado glomerular en comparación con las pautas sin anticalcineurínicos basadas en los inhibidores de mTOR o belatacept. La administración de ciclosporina en la rata a dosis superiores a las que se utilizan en la clínica, se asocia a lesiones de fibrosis intersticial y atrofia tubular (que en los estadios más iniciales se presentan característicamente en bandas), hialinosis arteriolar, esclerosis glomerular, microvacuolización isométrica de las células tubulares epiteliales y microcalcificaciones tubulares. Ninguna de estas lesiones es específica de nefrotoxicidad ya que se han descrito en pacientes que reciben tratamientos sin calcineurínicos. Por lo tanto, el diagnóstico de

nefropatía por anticalcineurínicos es difícil de objetivar y su prevalencia depende fundamentalmente de los criterios utilizados para definirlo.

En general, se acepta que las lesiones más sugestivas de nefrotoxicidad crónica por inhibidores de la calcineurina son la presencia de hialinosis arteriolar por necrosis de las células musculares lisas de la pared de la arteriola y su sustitución por un depósito hialino. En este caso la lesión se presenta como nódulos arteriolares hialinos. Esta forma de hialinosis es distinta de la que se asocia a hipertensión o diabetes que afecta a toda la pared arteriolar.^{21, 22}

RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD DE BASE O GLOMERULOPATÍA DE NOVO

El diagnóstico de recidiva de la enfermedad de base o de novo requiere la misma caracterización histológica en el riñón nativo y en el riñón trasplantado. Su incidencia es variable y depende la enfermedad primaria y del tiempo de evolución postrasplante (Figura 2). La incidencia de enfermedad renal de novo o recidivante reportada en la literatura es del 3,4%. Las entidades que recidivan en el 100% de los pacientes son la glomerulonefritis membrano-proliferativa tipo II y la diabetes mellitus. A mayor tiempo de evolución mayor posibilidad de recidiva de la enfermedad original o de una nueva glomerulopatía. Representa la tercera causa de fracaso del injerto, tras la muerte del paciente con injerto funcionando y el rechazo mediado por anticuerpos. Las manifestaciones clínicas características son difíciles de separar de otras complicaciones del trasplante renal.^{5,7,11}

En el estudio de recurrencia de enfermedades glomerulares es importante cumplir tres condiciones:

- Conocer la enfermedad renal primaria del receptor
- Glomerulopatía en el injerto
- Ausencia de enfermedad en el donante

En la mayoría de las glomerulopatías postrasplante es difícil el diagnóstico de recurrencia, ya que en algunos pacientes se desconoce la causa de IRC, haciendo

que los casos sean clasificados como glomerulopatías de novo, entendiendo esta como la enfermedad distinta a la causa de IRC. ⁵

INFECCIÓN VIRICA

Las infecciones por citomegalovirus, y poliomavirus, pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de la pérdida del injerto renal, y se ha relacionado con el incremento en el número de episodios de rechazo agudo. ¹²

Figura 2.

Recidiva de enfermedad primaria en el trasplante renal		
Enfermedad	Recidiva (%)	Pérdida del injerto (%)
Glomerulonefritis esclerosante focal	20-50 niños, 10-15 (adultos)	10-50
Glomerulonefritis membranoproliferativa		
• Tipo I	20-30	10-30
• Tipo II	80-100	25-75
Glomerulonefritis mesangial IgA	30-60	10-30
Púrpura de Schonlein-Henoch	40-60	10
Glomerulonefritis membranosa	10-30	50
Glomerulonefritis por anticuerpos antimembrana basal	10	50
Síndrome hemolítico urémico		
• Clásico	0-13	0-13
• Atípico	30-50	30-50
• Familiar	50	50
Granulomatosis de Wegener y otras vasculitis (ANCA positivos)	17 (> afectación extrarrenal?)	< 5
Lupus eritematoso sistémico	5-54	<1%
Esclerodermia	¿20?	> 20
Glomerulonefritis inmunotactoide	> 50	?
Amiloidosis	25	Raro
Diabetes mellitus	25-40%	< 5%
Hiperoxaluria	80-100	75

El problema fundamental para el nefrólogo clínico actual radica en detectar todas estas afecciones lo más precozmente posible pues esto lleva implícita la eficacia del tratamiento, al evitar la muerte de un número importante de nefronas lo cual pudiera desencadenar después un mecanismo de progresión lesional irreversible.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital General de México, inició formalmente el programa de trasplantes en 2011, y de entonces a la fecha se han realizado 157 en total, de los cuales 143 son renales, siendo la mayoría en el último año (2013), y se espera que estas cifras aumenten considerablemente en los próximos años.

El servicio de patología quirúrgica del hospital, recibe no solo las biopsias renales del hospital, sino muchas otras de distintos centros hospitalarios de todo el país, por lo que el conocimiento del perfil histopatológico de los injertos renales recibidos muestra un panorama más amplio al respecto.

Este perfil de los principales hallazgos, permitirá establecer nuevas directrices para evitar las principales causas de pérdida de injertos renales, con el fin de procurar un mejor pronóstico a corto y largo plazo en los pacientes postrasplantados.

Por lo que en este trabajo se plantea describir los principales hallazgos histopatológicos de las biopsias de los injertos renales, recibidos en el Servicio de Patología Quirúrgica del Hospital General de México, en un periodo de 5 años (2009-2013)

JUSTIFICACION

El trasplante renal constituye una alternativa terapéutica que permite al paciente con IRC una calidad de vida superior a los demás métodos sustitutivos, el funcionamiento inicial del injerto y su mantenimiento dependen de una adecuada selección del donante, aptitud del receptor y un arsenal terapéutico que descansa fundamentalmente en los inmunosupresores.

El tratamiento sustitutivo renal es un tratamiento muy costoso, sin que podamos comparar su eficiencia con otras terapias de soporte vital, ya que hasta el momento no es posible la sustitución de ningún otro órgano vital con el mismo grado de rehabilitación de los pacientes. Por lo que la pérdida del mismo por diversas causas, no solo repercute directamente en la calidad de vida del paciente, sino en el aspecto económico, tanto personal como institucional.

La valoración histopatológica del injerto es fundamental durante todo el proceso de tratamiento y mantenimiento del mismo, con la cual es posible identificar las entidades que pueden afectar el riñón, así pueden citarse principalmente el rechazo del injerto, recidivas de la enfermedad de base, aparición de novo de glomerulopatías, enfermedades infecciosas e incluso el daño producido por la terapia de inmunosupresión.

A este respecto, es importante conocer cuál es el perfil histopatológico en nuestro medio, pues existe poca información, principalmente a lo que concierne en nuestro hospital. El análisis de los hallazgos histopatológicos del injerto renal, contribuye a dar un perfil, que ayude a conocer al clínico, cuáles son las principales alteraciones en el injerto y así poder elaborar estrategias encaminadas a mejorar el pronóstico y sobrevida del injerto

OBJETIVO GENERAL

Conocer los principales hallazgos histopatológicos en biopsias de injerto renal, recibidas en un periodo de 4 años (2009-2013), en el servicio de Patología quirúrgica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el número de biopsias de injertos renales recibidas en el Hospital General de México del 2009 al 2013.
- Conocer la frecuencia de rechazo evaluadas con los criterios de la clasificación de Banff 07 de las biopsias de injertos renales recibidas en el Hospital General de México del 2009 al 2013.
- Describir las alteraciones histopatológicas no relacionadas al rechazo que aparecen en las biopsias de riñón trasplantado recibidas en el Hospital General de México del 2009 al 2013.
- Conocer la distribución por edad y sexo de las biopsias de injertos renales recibidas en el Hospital General de México del 2009 al 2013.
- Determinar el tiempo postrasplante de las biopsias de injertos renales recibido en el Hospital General de México del 2009 al 2013.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo

UNIVERSO Y MUESTRA

Todas las biopsias de injertos renales de recibidas en el Hospital General de México del 2009 al 2013

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

-Todas las biopsias renales, referidas como injertos renales, recibidas en el servicio de patología quirúrgica del Hospital General de México del 2009 al 2013

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Todas las biopsias de injertos renales cuyo resultado fuera reportado como biopsia inadecuada para diagnóstico.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

-Todos los casos seleccionados en los que no sea posible recabar el diagnóstico.

- Todos los casos seleccionados en el que los datos para el estudio no estén especificado.

VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO Y ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Número de años que una persona ha vivido desde que nació hasta el momento de la toma de biopsia	Rangos por conveniencia para el estudio ejemplo: de 0-20 años	Cuantitativa ordinal	0-20 años 21-30 31-40 41-50 Mayores de 50 años
Sexo	Definido como el proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina	Mujer Hombre	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Tiempo postrasplante	Tiempo comprendido desde el momento de la recuperación anestésica al momento de la toma de biopsia	Establecido con rangos de conveniencia para el estudio: Menos de 1 mes Entre 1 y 2 meses Entre 3 y 6 meses Entre 7 y 12 meses 13 meses en adelante	Cuantitativa ordinal	Menos de 1 mes Entre 1 y 2 meses Entre 3 y 6 meses Entre 7 y 12 meses 13 meses en adelante

VARIABLE DEPENDIENTE

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO Y ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA
Rechazo	Proceso inmune en el cual el receptor reconoce al injerto como extraño y lo rechaza	Establecido por la clasificación de Banff 07.	Cualitativa Nominal	Ver tabla 1.
Toxicidad por inhibidores de la calcineurina	Lesión en el injerto causada por el uso de inhibidores de calcineurina	Lesiones de fibrosis intersticial y atrofia tubular (que en los estadios más iniciales se presentan característicamente en bandas), hialinosis arteriolar, esclerosis glomerular, microvacuolización isométrica de las células tubulares epiteliales y microcalcificaciones tubulares.	Cualitativa Nominal	Datos sugestivos de toxicidad por inhibidores de la calcineurina, presentes o ausentes.
Procesos infecciosos	La infección del injerto por citomegalovirus o virus BK	Datos histológicos que sugieran infección del injerto por citomegalovirus o virus BK, demostrables con técnica de inmunoperoxidasa.	Cualitativo Nominal	Presencia de infección por citomegalovirus o virus BK: Presente o ausente
Otros	Todos aquellos diagnósticos que no correspondan a rechazo o a las variables antes mencionadas	Se incluyen todos los hallazgos histopatológicos que no correspondan a las afecciones antes señaladas	Cualitativa nominal	Glomerulopatías Fibrosis intersticial y atrofia tubular sin evidencia de ninguna etiología específica,

				lesiones aisladas, datos sugerentes de procesos obstructivos, etc.
--	--	--	--	--

RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de datos se llevó a cabo de la siguiente manera: El primer paso consiste en recopilar la información de todas las biopsias renales recibidas del 2009 al 2013 en el Hospital General de México, seleccionar todas aquellas que fueron enviadas con diagnóstico clínico de injerto renal; se utilizarán los criterios de inclusión y exclusión para seleccionar los casos para el estudio. Posteriormente se recopilarán todos los diagnósticos histopatológicos de las mismas, así como la información clínica. Se elaboró una base de datos con la información resultante, y posteriormente elaborar los resultados descritos en los objetivos generales y específicos.

ORGANIZACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICAS

Se efectuará análisis estadístico para proporciones, con estadística no paramétrica.

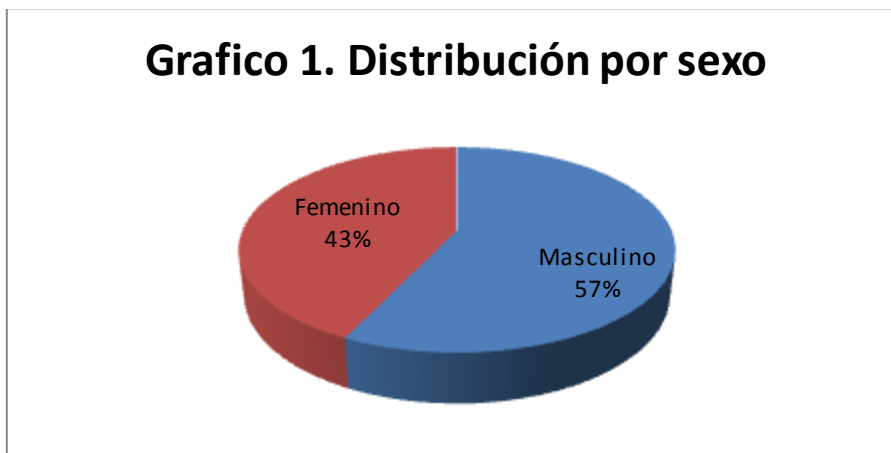
CONSIDERACIONES ÉTICAS

La confidencialidad de la información es uno de los aspectos éticos más importantes. No se utilizarán ni darán a conocer los datos personales de los pacientes con biopsias renales utilizadas en el estudio

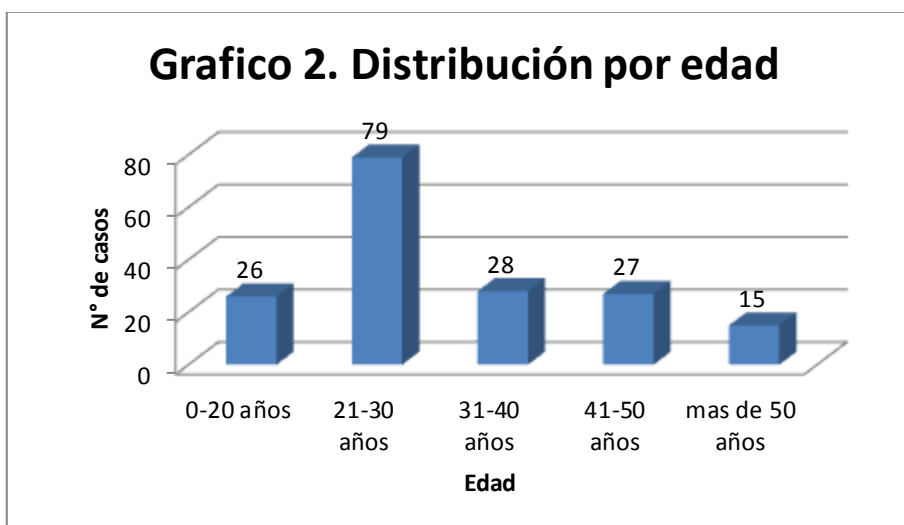
RESULTADOS

Se contó con un total de 181 biopsias de injertos renales, registradas en el servicio de patología quirúrgica del Hospital General de México en un período de cinco años, de las cuales 6 fueron reportadas como muestra inadecuada para diagnóstico. Con respecto al sexo, 100 pacientes (57%) pertenecieron al sexo masculino y 75 (43%) al femenino (grafico 1).

GRAFICO 1. DISTRIBUCIÓN POR SEXO



En la distribución por edades el grupo de 21-30 años fue el más frecuente con 79 casos (45.1%) (Grafico 2)



El tiempo transcurrido entre la implantación del injerto y la realización de la biopsia, predominó en mayores de 12 meses con un total de 88 casos (50.2%), seguido de las biopsias cero con un total de 28 casos (16%); 11 casos (6.2%), no se especificó el tiempo de trasplante. (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución por el tiempo postrasplante

TIEMPO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Biopsia cero	28	16.0%
Menos de 1 mes	18	10.2
1-2 meses	8	4.5%
3-6 meses	12	6.8%
7-12 meses	10	5.7%
Más de 12 meses	88	50.2%
Tiempo no especificado	11	6.2%
TOTAL	175	

De los 175 reportes de biopsias de injerto renal, 17 (9.7%) fueron diagnosticadas sin alteraciones, 56 (32%) tenían criterios morfológicos de rechazo, seguidas de datos sugestivos de toxicidad por inhibidores de la calcineurina con 20 casos (11.4%) (Grafico 3). El resto de los diagnósticos se muestran en la tabla 2.

De las 181 biopsias, 56 (32%), tenían criterios morfológicos de rechazo. Con relación a los hallazgos histológicos según categorías de Banff, el rechazo activo con componente humoral C4d positivo se encontró en 16 casos (28.5%); seguido de rechazo activo tubulointersticial I-B con 9 casos (16%). El resto se muestra en la tabla 3

Tabla 2. Hallazgos histopatológicos

DIAGNÓSTICO	CASOS
Sin alteraciones	17
Rechazo	56
Toxicidad por inhibidores de la calcineurina	20
Hipoperfusión glomerular	16
Infiltrado inflamatorio asociado a fibrosis c4d negativo	12
Lesión tubular aguda con datos de regeneración	11
Arteriopatía nodular	10
Glomerulopatía crónica del injerto	4
Glomeruloesclerosis global y focal	4
Glomerulomegalia focal	3
Infarto subcortical	3
Infección por poliomavirus	3
Lesión esclerosante segmentaria perihiliar	2
Glomerulopatía por IgA	2
Amiloidosis	2
Trombosis de la arteria renal	2
Dilatación temprana venular y de vasos linfáticos	1
Daño isquémico agudo	1
Datos sugerentes de microangiopatía trombotica	1
Adenoma renal	1
Pielonefritis xantogranulomatosa	1
Mesangioesclerosis nodular y difusa diabética	1
Glomerulonefritis membranoproliferativa y extracapilar focal por complejos inmunes.	1
Necrosis tubular aguda	1
Total	175

Grafica 3. Distribución por principales hallazgos histopatológicos

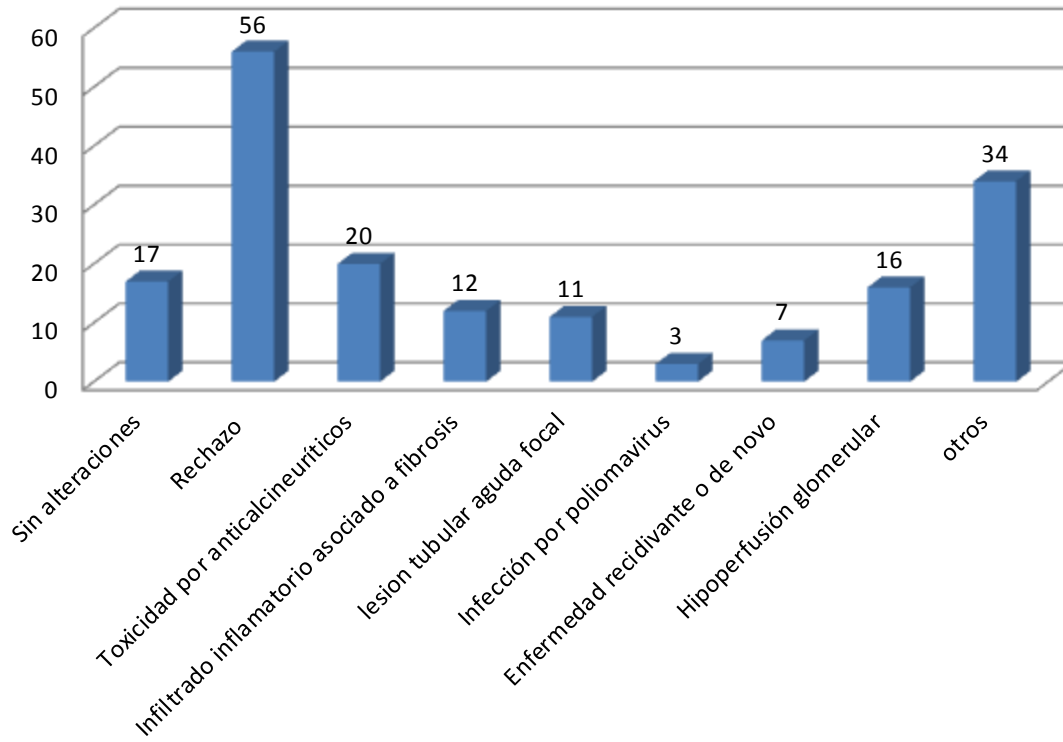


Tabla 3. Clasificación de rechazo con los criterios de Banff.

TIPO DE RECHAZO	CASOS	TIEMPO PROMEDIO POST TRANSPLANTE
Rechazo activo con componente humoral C4d+	16	37 meses
Rechazo activo con componente humoral sobreimpuesto a cambios crónicos	9	60 meses
Rechazo activo tubulointerstitial Banff 1b C4d-	9	14 meses
Rechazo activo tubulointerstitial Banff 1b C4d+ en menos del 10%	8	43 meses
Rechazo activo tubulointerstitial Banff 1a C4d negativo.	7	23 meses
Rechazo activo tubulointerstitial Banff 1a C4d positivo en menos del 10%	3	5 meses
Rechazo activo con componente humoral C4d negativo	1	4 días
Rechazo crónico de tipo celular con mínima actividad	1	48 meses
Rechazo activo humoral con microangiopatía trombotica aguda glomerular Banff III	1	6 días
Rechazo activo con componente humoral (hiperagudo)	1	6 horas

DISCUSIÓN

Encontramos predominio del sexo masculino en las biopsias de trasplante renal, lo que concuerda con la mayoría de los estudios; en cuanto a la edad la mayoría de las biopsias se realizaron en el grupo de 21-30 años, un grupo de menor edad que el reportado en la bibliografía (entre 31 y 40 años y entre 41y50 años con el 30.65 % y el 25.81 %, respectivamente)¹⁶, lo que quizás nos oriente a que en nuestra población la disfunción renal se presenta mucho antes que en otras poblaciones. El tiempo transcurrido entre la implantación del injerto y la realización de la biopsia fue muy variable, el caso de mayor tiempo postrasplante fue de 17 años. Las biopsias de menor tiempo postrasplante fueron las biopsias cero, las cuales en su mayoría se reportaron sin alteraciones. Es interesante comentar que uno de los casos de menor tiempo postrasplante (6horas), correspondió a un rechazo hiperagudo, que culminó en pérdida total del injerto. En cuanto al análisis de nuestros casos la mayoría de los hallazgos histopatológicos corresponden a algún tipo de rechazo; del total de las biopsias, 56 (32%) tuvieron datos morfológicos de rechazo, siendo la mayoría un rechazo activo con componente humoral c4d +; estos datos son concordantes con lo reportado por otros, que señalan que las alteraciones limítrofes y los rechazos agudos tanto celular como humoral, son las principales causas de disfunción del injerto en el primer años siguiente al trasplante. No se puede precisar las causas que originaron los eventos inmunológicos, pues la revisión presentada no incluyó la búsqueda de factores de riesgo relacionados con el desarrollo de eventos de esta naturaleza (grado de sensibilización pre-trasplante, el número de disparidades antigénicas HLA entre donante y receptor, la falta de apego al tratamiento inmunosupresor y niveles de sangre subterapéutico), tampoco fue posible conocer el tipo de donador (vivo o cadavérico), otro de los factores que se ha mencionado es importante en el éxito de aceptación del injerto renal.

En relación con los otros diagnósticos, la toxicidad por inhibidores de la calcineurina, mostro un importante número de casos, los cuales concuerdan con lo

publicado en la bibliografía. En cuanto a las glomerulopatías de novo o recidivantes, debido a que en este trabajo no se contó con estudio histológico inicial- en la mayoría de los casos- no se pudo establecer la incidencia de recidiva, Siendo la nefritis por IgA, la más frecuente, aunque la frecuencia es muy inferior a lo reportado por otros investigadores. Solo se documentaron tres casos de infecciones causadas por poliomavirus, esta frecuencia se encuentra dentro de lo informado por otros autores, oscilando entre el 1-5%⁹⁻¹⁰

CONCLUSIONES

Los principales diagnósticos de las biopsias de los injertos renales recibidos estaban asociados con rechazo del injerto, ya sea humoral o celular, seguido de toxicidad por inhibidores de la calcineurina. La proporción de biopsias diagnosticadas con rechazo es similar a lo informado en la literatura internacional. En cuanto al segundo diagnóstico más frecuente, es necesario mejores estrategias en el tratamiento de estos pacientes a fin de evitar la pérdida del injerto por esta causa. El número de biopsias cero ha ido en aumento en relación con los trasplantes renales, es necesario que la correlación entre injertos trasplantados y biopsias cero sea del 100%, con la finalidad de tener el historia histopatológico de esos pacientes. Es necesario evaluar en estudios posteriores los factores de riesgo asociados al desarrollo de eventos inmunológicos y de origen no inmune, que afecten a nuestra población, así como sus implicaciones en el pronóstico de la sobrevida del injerto y de los pacientes. Es importante que el patólogo conozca la mayor parte de información clínica, así como antecedentes personales y del donador, a fin de integrar un mejor diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Abad J, Rincón A, Tolosa E., Complicaciones quirúrgicas en el trasplante renal y su influencia en la supervivencia del injerto. Actas Urol Esp 2010; Volumen 34 (3).
2. Arrieta J. Evaluación económica del tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante) en España. Nefrología 2010; volumen 1 (1): 37-47.
3. Ávila M., Enfermedad renal crónica: prevención y detección temprana en el primer nivel de atención Med Int Mex 2013;29:148-153.
4. Cubillos J, Sandoval C, Andrade E, et al., Causas que contribuyen a la pérdida del trasplante renal de donante cadavérico en la Fundación Surcolombiana de Trasplantes. Febrero 2007 a noviembre del 2012, Neiva, Colombia. Rev Colomb Anestesiología 2014; volumen 42 (2): 83-89.
5. Cuellar J, Correa R.- Evaluación del receptor de trasplante renal. Rev. Invest. Clín 2005; volumen 57 (2).
6. Dib A, Aburto S, Espinosa A, et al., Trasplante de órganos y tejidos en México. Rev. Invest. Clín 2005; volumen 57 (2).
7. Guerra R, Rodríguez A, Campistol J., Enfermedades glomerulares y trasplante renal de donante vivo. Archivos Españoles de Urología 2005; Vol 58 (6): 547-551
8. Haas M. An updated Banff schema for diagnosis of antibody-mediated rejection in renal allografts. Curr Opin Organ Transplant. 2014; volumen 19 (3) :315-22.
9. Hernández H, Oropeza I, Dávila J., et al., Incidencia de rechazo agudo en pacientes con disfunción del injerto renal. Revista de investigación clínica 2013; volumen 65 (5): 412-419.
10. Méndez A, Méndez J, Tapía T, et al., Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México, Dial Traspl. 2010;31(1):7-11
11. Merino L, Morales B., Enfermedades glomerulares recurrentes en trasplante renal. Revista Mexicana de Trasplantes 2013; Vol 2 (2): 64-71.

12. Meza P, Correa A, Manzano M, et al., Infección por virus BK en pacientes con trasplante renal. *RevInvestMedSurMex* 2011; volumen 18 (2): 52-56.
13. Mosquera J, Vázquez E., Criterios diagnósticos de rechazo mediado por anticuerpos en el trasplante renal. *Nefrología (Madr.)* 2011; volumen 31 (4).
14. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, et al., Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Eng J Med* 2002; volume 346: 580-590.
15. Pérez A, Mármol A, Pérez J, et al., La biopsia en el trasplante renal. Análisis de los resultados en 5 años de trabajo en el Instituto de Nefrología. *Rev Cubana Med* 2013; Volumen 52(1).
16. Perón D, Guerrero M, Ávila F, et al., Trasplante renal. Comportamiento histopatológico en cinco años. *Archivo Médico de Camaguey* 2005; volumen 9 (6).
17. Pinto J, Daboín I, Riñón trasplantado: aspectos históricos, inmunológicos e histopatológicos. *RFM* 2002; Volumen 25(2).
18. Serón D, Moresco F., Disfunción crónica tardía del trasplante renal. *Nefrología* 2010; Volumen 1 (80): 2832.
19. Sis B, Mengel M, Haas M. Banff '09 Meeting Report. Antibody Mediated Graft Deterioration and Implementation of Banff Working Groups. *Am J Transplant* 2010; volumen 10:464-71.
20. Solez K, Colvin R, Racusen L, et al., Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; volume 8 (4): 753-760.
21. Vargas J, Lestón S., Hallazgos de autopsias en 66 trasplantados renales. *Rev. Costarric. Cienc. Méd* 2003; volumen 24 (2).
22. Vázquez E, Veiga J., Patología del trasplante renal Importancia de la biopsia en la correlación clínico-patológica. *Rev Esp Patol* 2002; volumen 35 (3): 279-294.