

Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto Mexicano del Seguro Social

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional de Occidente



Tesis para obtener el diploma de la Especialidad en Nefrología Pediátrica

“PREVALENCIA DE LESIONES HISTOLÓGICAS EN INJERTOS RENALES DE NIÑOS DE LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE”.

INVESTIGADOR

MCP. Mónica Sánchez Cuevas

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Soledad Zárate Ramírez

Guadalajara, Jalisco. Febrero 2015



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.

INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

M.C.P. Mónica Sánchez Cuevas

Residente de la Subespecialidad en Nefrología Pediátrica.

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Dra. Soledad Zarate Ramírez

Médico especialista en Nefrología Pediátrica, Diálisis y trasplante pediátrico.

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

ACESOR CLINICO:

M. en C. Araceli Cisneros Villaseñor

Maestra en Ciencias Médicas

Médico especialista en Nefrología Pediátrica, Diálisis y trasplante pediátrico.

Coordinador Hospitalario de donación y trasplante.

Dra. Arisbeth Villanueva Pérez

Médico especialista en Nefropatología, Adscrito al Departamento de Patología

Nefrológica, UMAE, CMNO, IMSS, Guadalajara Jalisco.

ASESOR METODOLÓGICO:

Dr. Juan Carlos Barrera De León.

Médico especialista en neonatología. Doctor en ciencias Médicas. Director de

Educación en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

ÍNDICE

1.	ABREVIATURAS	4-5
2.	RESUMEN	6
3.	ANTECEDENTES	7-45
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	46
5.	JUSTIFICACIÓN	47-51
6.	OBJETIVOS	52
7.	HIPÓTESIS	52
8.	MATERIAL Y MÉTODOS	53
	a) Diseño del estudio	53
	b) Universo de estudio	53
	c) Lugar de realización	53
	d) Tamaño de muestra	53
	e) Criterios de selección	56
	1. Criterios de inclusión	56
	2. Criterios de exclusión	56
	3. Criterios de eliminación	56
	f) Definición de variables	57
	g) Operacionalización de variables	57-59
	h) Metodología para la recolección y análisis de la información	60
	i) Análisis estadístico	61
	j) Recursos	62
	1. Humanos.....	62
	2. Materiales	65
	3. Financieros.....	65
	k) Validación de datos	65
	l) Limitaciones y sesgos	65
	m) Consideraciones éticas	66
	n) Cronograma de actividades	66
9.	RESULTADOS	66-81
10.	DISCUSIÓN.....	82-93
11.	CONCLUSIONES.....	94
12.	RECOMENDACIONES.....	95
13.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96-98
14.	ANEXOS.....	98

1. ABREVIATURAS

AntiCD20	Rituximab
AZA	Azatioprina
ADE	Anticuerpos antidonador específico
ATG	Globulina antitimocítica
CSA	Ciclosporina
CPT	Capilaritis peritubular
C4d	Producto de degradación del factor del complemento C4
CDC	Citotoxicidad mediada por anticuerpos
CMV	Citomegalovirus
DMC	Donador de muerte encefálica
DVR	Donador vivo relacionado
ERC	Enfermedad renal crónica
FRI	Función retardada de injerto
GNMP	Glomerulonefritis membranoproliferativa
GEFYS	Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
HLA	Antígenos leucocitarios humanos
HBV	Infección por hepatitis B
HCV	Infección por hepatitis C
IFTA	Atrofia tubular y fibrosis intersticial
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
MMF	Micofenolato de mofetil
MICA	MHC-class I-related chain A
MICB	MHC-class I-related chain B

NFK.....National Kidney Foundation
PRA.....Panel de anticuerpos reactivos
PDN.....Prednisona
RH.....Rechazo humoral
RAH.....Rechazo agudo humoral
SRL.....Sirolimus
TFG.....Tasa de filtración glomerular
TAR.....Trombosis de la arteria renal
VBK.....Virus BK

2. RESUMEN

“PREVALENCIA DE LESIONES HISTOLÓGICAS EN INJERTOS RENALES DE NIÑOS DE LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE”.

INTRODUCCION. La enfermedad renal crónica es el daño renal que requiere en su etapa terminal de tratamiento de sustitución, el trasplante renal se ha convertido en nuestra mejor opción en UMAE Hospital de Pediatría del C.M.N.O., en donde se cuenta actualmente con este recurso. Sin embargo no es un tratamiento inocuo y puede presentar complicaciones inmunológicas y no inmunológicas, las cuales solo pueden ser diagnosticadas con el estándar de oro, la biopsia percutánea de injerto. Desconocemos la prevalencia de las lesiones histológicas que más afectan a nuestra población pediátrica motivo que nos llevó a la realización de nuestro estudio.

OBJETIVO GENERAL Determinar la prevalencia de lesiones histológicas en injertos renales en los niños trasplantados renales de la UMAE Hospital de Pediatría en un periodo del 1º de junio 2009 al 1 de Junio del 2014.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Identificar la frecuencia de rechazos y su clasificación en los pacientes trasplantados renales.
2. Determinar las indicaciones de biopsia de injerto renal en los pacientes.
3. Describir las principales lesiones histológicas glomerulares, tubulares, intersticiales no inmunológicas en nuestra población.
4. Relacionar la función del injerto con los hallazgos histológicos de la biopsia de injerto renal.
5. Identificar la frecuencia de disfunción de injerto renal secundaria a toxicidad por fármacos.
6. Establecer la prevalencia con la que se presenta la glomerulopatía crónica del trasplante en nuestra población pediátrica.

MATERIALES Y METODOS UNIVERSO DE ESTUDIO: Se incluyeron pacientes pediátricos pos-trasplantados renales que fueron sometidos a la toma de biopsia percutánea de injerto renal de la UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.

LUGAR DE REALIZACION: Unidad de trasplantes, Servicio de Nefrología Pediátrica, UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

TAMAÑO DE LA MUESTRA Se incluyeron todos los niños pertenecientes al servicio de trasplante renal de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional de Occidente en el Instituto Mexicano del Seguro social a los cuales les fue realizada una toma de biopsia percutánea de injerto renal en el periodo comprendido del 1º de Junio 2009 al 1º de Junio del 2014.

RESULTADOS. Se analizaron 256 biopsias de injertos renales de éstas, fueron seleccionadas 237 que corresponden a 134 pacientes. Se encontraron diagnósticos de origen inmunológico y no inmunológico así como mixtos. La mayoría de los diagnósticos histológicos se centran en Rechazos el principal de ellos encontrado es el celular en un 90(38%), seguida de la Toxicidad por ICN 46(19%), rechazo humoral 17(8%), glomerulopatía crónica del trasplante 15(7%), se encontró NTA en 9(4%), Glomerulonefritis en 4(2%), las cuales eran recurrentes, se trató de 2 GEFS y 2 Nefropatías por C1q, no se detectó ninguna GMN de novo, en cambios inespecíficos se encontraron en 4(2%). (Grafica 15)

CONCLUSIONES. El presente estudio documenta la prevalencia de lesiones histológicas en injertos renales en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO donde la lesión más frecuente encontrada fue el rechazo celular grado IA. Es importante continuar con el registro de biopsias para el entendimiento epidemiológico de lesiones que afectan la sobrevida del injerto de la población pediátrica.

3. ANTECEDENTES

La enfermedad renal crónica es la consecuencia mayor de las enfermedades renales, se define según las guías internacionales, como el daño renal (estructural o funcional) que permanece por tres meses o más, con o sin disminución de la velocidad de filtración glomerular y alguno de los siguientes hallazgos: 1) alteración en la composición de la sangre o de la orina, 2) alteración en los estudios de imagen o 3) alteración en la biopsia renal o aquellos pacientes que tengan una velocidad de filtración glomerular $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2 \text{ SC}$, con o sin los otros signos de daño previamente descritos. La evolución de la ERC tiene varios estadios y por lo tanto se requiere de manejos distintos. (1).

Cuando la disminución del filtrado glomerular obliga a recurrir a una terapia de sustitución renal o al trasplante renal para mantener la vida del enfermo se habla de fracaso renal terminal o etapa V del estadio de la National Kidney Foundation (2). (Tabla 1)

TABLA 1. Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) según las guías K/DOQUI 2002 de la National Kidney Foundation.

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1.73m ²)
1	Daño renal con FG normal	>90
2	Daño renal con FG ligeramente disminuido	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Falla renal terminal	<15

*FG filtrado glomerular

El trasplante renal es el tratamiento de sustitución renal de elección para los pacientes con falla renal terminal, se ha convertido en la mejor alternativa. Sin embargo después del trasplante pueden sobrevenir diversas complicaciones

derivadas del propio donador, del receptor, del procedimiento quirúrgico, de los factores inmunológicos asociados, el uso de inmunosupresores, las infecciones oportunistas, etc., que pueden conducir a un desenlace fallido de este tipo de terapia. (3).

Las principales causas de pérdida de injertos renales o falla de su función, en pediatría son:

1. Rechazo agudo
2. Necrosis tubular aguda
3. Intoxicación por inmunosupresores
4. Disfunción crónica del trasplante renal o disfunción crónica tardía.
 - 4.1 Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos
 - 4.2 Rechazo crónico activo mediado por linfocitos T
5. Glomerulonefritis de *novo*
6. Recidiva de la enfermedad de base
7. Obstrucción del tracto urinario
8. Pielonefritis crónica
9. Trombosis (necrosis coagulativa)
10. Fibrosis intersticial y atrofia tubular de origen no especificado
11. Muerte del paciente con injerto funcionante

Dentro de las causas de nefropatía crónica destaca la causa inmunológica. Una de las causas de pérdida de injertos de origen inmunológico son los rechazos agudos, crónicos y la glomerulopatía crónica del trasplante, los que pueden ser de origen celular o humoral. (4).

El rechazo agudo tardío irreversible al tratamiento es causa de 14% de las pérdidas de injerto, que para su diagnóstico es necesaria la realización de diversos estudios, entre ellos la biopsia de injerto renal. (5).

BIOPSIA INJERTO RENAL

La biopsia renal percutánea es una herramienta crucial en el estudio de la patología renal, es uno de los procedimientos que más ha contribuido al conocimiento

de las enfermedades renales y debe ayudar al diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Para llegar al diagnóstico de la disfunción del injerto se requiere de evaluación conjunta clínico-histológica, esto hace imprescindible la toma de biopsia del injerto. El análisis histológico es fundamental, ya que posibilita realizar un pronóstico, facilita determinar la causa de la disfunción. Desde su introducción en 1951, la biopsia renal ha revolucionado el estudio de las enfermedades glomerulares. Numerosos reportes acerca de las bases de datos en poblaciones específicas se han realizado, con la intención de proveer de un panorama de la enfermedad renal de una comunidad. En el trasplante renal, el examen histológico de la biopsia sigue constituyendo a día de hoy la excelencia para la identificación diagnóstica de la patología del injerto renal y su utilidad se refleja en que más del 70% de las indicaciones de biopsias en pacientes trasplantados renales se realizan por motivos diagnósticos. (6).

La biopsia del injerto se ha considerado como el procedimiento diagnóstico más idóneo, pero es una técnica invasiva y no exenta de riesgos, por lo que no puede repetirse reiteradamente. La ausencia de un procedimiento diagnóstico definitivo hace la actuación sistematizada e indicaciones precisas de su realización para evitar exploraciones innecesarias y riesgos inútiles para el paciente o para el injerto. (5).

Su principal valor reside en la posibilidad de diferenciar de forma detallada la presencia de lesiones sugerentes de rechazo agudo, nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina o lesiones de tipo crónico, así como diagnosticar entidades no sospechadas clínicamente, como las glomerulopatías de *novo*, la recidiva de enfermedad recurrente o la nefropatía asociada a poliomavirus tipo BK.

En este sentido, la introducción en los últimos años de los criterios de Banff y sus respectivas actualizaciones ha permitido disponer de una herramienta reproducible, con una elevada correlación clínico-patológica e internacionalmente aceptada para la descripción de las lesiones agudas y crónicas de los distintos compartimentos renales. Con la ayuda de la microscopia de luz, electrónica e inmunofluorescencia de los tejidos, la patología del injerto renal ha podido ser clasificada así como describir su correlación clínico patológica, historia natural y su patogenia, de ésta manera utilizar la información para el diagnóstico y monitorización

del tratamiento de los pacientes. Es útil para proveer información del grado de fibrosis intersticial y esclerosis glomerular para evaluación del pronóstico del injerto. (5).

La biopsia renal continúa siendo el principal método de diagnóstico de la enfermedad renal, sobre todo de origen glomerular, incluyendo también las patologías túbulo-intersticiales, sus variantes clínico-patológicas, favoreciendo la obtención de evidencia histológica del tipo, naturaleza, sitio, severidad y extensión de la enfermedad renal. Así mismo, permite orientar el tratamiento adecuado y en consecuencia la prevención de la progresión futura de la enfermedad hacia el estadio terminal (7).

Para la realización de la toma de biopsia de injerto renal existen varias técnicas, la técnica de elección es la dirigida con ecografía en tiempo real es la técnica de elección y permite obtener material suficiente en el 95% de los casos. Por su fácil uso, menor riesgo de laceración renal y menor dolor referido por los pacientes en este procedimiento, el uso de la pistola automatizada en combinación con técnicas avanzadas de ultrasonido, ha llevado a incrementar la seguridad y efectividad del procedimiento. La técnica de elección para obtener muestras histológicas renales es la biopsia percutánea con guía ecográfica en tiempo real con sistema de punción automático. Mediante esta técnica se obtiene material suficiente (Se estableció que una biopsia renal adecuada debe constar con al menos diez glomérulos y dos arterias mientras que un espécimen mínimo contendrá siete glomérulos y una arteria.) (8).

Complicaciones de la biopsia de injerto renal

Desde la utilización de la técnica de elección, varios grupos han utilizado la biopsia percutánea de injerto renal guiada por ultrasonido reportado un índice bajo de complicaciones. En una serie de 1090 biopsias percutáneas, se demostraron una tasa baja de complicaciones, entre las cuales se encuentran; macrohematuria en 9 pacientes (0.8%), necesidad de transfusión de concentrado eritrocitario en 4 pacientes (0.36%), hematomas menores en un 2.2%. (9).

En otro estudio multicentrico se reportaron bajas tasas de complicaciones en un 0.4%, con pérdida de solo un injerto renal, en una serie de 2,127 biopsias protocolizadas (10).

Biopsias protocolizadas

En los últimos años de forma rutinaria, se han venido realizando biopsias de manera protocolizadas, en determinados tiempos preestablecidos a pacientes sin deterioro de la función renal, y se ha caracterizado el concepto de rechazo subclínico (histología compatible con rechazo agudo sin deterioro de la función renal). La historia natural del rechazo subclínico no está establecida, pero el hallazgo histológico de inflamación se ha asociado con peor supervivencia y/o función del injerto (más si se asocia a fibrosis intersticial y atrofia tubular). La biopsia de protocolo tiene su indicación en pacientes de alto riesgo inmunológico y en la detección precoz de nefropatía crónica del injerto. La prevalencia de rechazo agudo en biopsias obtenidas durante función retardada del injerto en la primer semana pos trasplante es del 15 al 30%. La prevalencia de un rechazo agudo subclínico es del 4 al 27% en los primeros 3 meses pos trasplante, y del 9 al 12% en los primeros 2 años. Evidencia de nefropatía crónica del injerto puede ser vista en 25 a 40% de los casos a los 3 meses después del trasplante y en un 50 a un 70% a los 2 años. Por lo que las biopsias protocolizadas pueden ser útiles en la detección de rechazos subclínicos y nefropatía crónica del trasplante. (4).

Indicaciones de biopsia de injerto renal

Las indicaciones para la realización de biopsia de injerto renal, son muy variadas y se describirán a continuación, idealmente deberá ser realizada de manera precoz ante la sospecha de la presencia de algún tipo de alteración como la función retardada del injerto, sin retrasarse hasta que la situación clínica se encuentre ya muy avanzada.

La disfunción del injerto renal, se define como la alteración que condiciona alteraciones clínicas y laboratoriales que causan fallo en la funcionalidad del injerto, puede presentarse en 3 distintos periodos:

- 1) Precoz: antes de la primera semana.
- 2) Temprano: después del primer mes.

3) Crónico: después del sexto mes.

Las alteraciones laboratoriales consisten en las siguientes:

- Elevación de la creatinina en un 25% en relación a la basal postrasplante o previa.
- Proteinuria significativa: >4 mg/m²/hr, o en rango nefrótico, >40 mg/m²/hr
- Alteración en la depuración de creatinina de acuerdo a la NKF.

Las alteraciones clínicas consisten en las siguientes:

- Disminución del volumen urinario (oliguria o anuria).
- Hipertensión arterial.
- Fiebre.
- Dolor en el sitio del injerto.
- Aumento de la consistencia del injerto.
- Edema.
- Hematuria.

Todas estas alteraciones manifestadas, no permiten esclarecer a ciencia cierta el estado del injerto renal y la etiología, para lo cual está indicado la toma de biopsia de injerto renal para lograr obtener un diagnóstico preciso y establecer de ese modo un tratamiento oportuno y precoz, que mejore el pronóstico a corto y largo plazo del injerto así como la sobrevida del paciente. La presencia de rechazo agudo es sospechada en pacientes trasplantados con aumento de la creatinina sérica y signos clínicos asociados que incluyen disminución de la diuresis y aumento de las cifras de tensión arterial. (3).

La prevalencia de HTA postrasplante, es aproximadamente del 75%. La HTA puede favorecer la arteriosclerosis dentro de los vasos renales e hipertensión glomerular, lo cual puede aumentar la permeabilidad glomerular y, consecuentemente, la pérdida proteica. No existen estudios prospectivos diseñados para saber si el control riguroso de la presión arterial puede prevenir el desarrollo de nefropatía crónica, pero, dado que en la insuficiencia renal se ha demostrado que un buen control tensional disminuye la progresión de la enfermedad, no es arriesgado pensar que estos datos puedan extrapolarse al trasplante renal. (11).

La HTA postrasplante afecta de forma negativa a la supervivencia del injerto y del paciente a largo plazo. Se ha estimado que el riesgo relativo de pérdida del injerto es de 1,30 por cada 10 mmHg de elevación de la presión arterial medida al año del trasplante, después de ajustar para otros factores contundentes en el análisis multivariante. (11).

La fiebre, el dolor en el riñón trasplantado, el aumento de tamaño y la sensibilidad al órgano son infrecuentes después del advenimiento de la ciclosporina. En el rechazo al trasplante renal, los esteroides en parte actúan suprimiendo la producción de interleucina 1 (IL-1), por los macrófagos. La interleucina 1 es un pirógeno endógeno. (4).

1) DISFUNCIÓN DEL INJERTO EN EL PERIODO POSTRASPLANTE PRECOZ

Este tipo de disfunción requiere en muchas de las ocasiones el apoyo nuevamente de una terapia de sustitución renal, esto ocurre en las primeras 48 a 72 horas postrasplante, muy frecuentemente cursan con oligoanuria, y la presentación en varios centros hospitalarios es diversa. (12).

TABLA 2. Causas de disfunción de injerto renal en la etapa precoz del trasplante.

<ul style="list-style-type: none">1) Pre renal<ul style="list-style-type: none">- Contracción de la volemia (sangrado, hipovolemia)2) Vascular<ul style="list-style-type: none">- Trombosis de la arteria o vena renal- Estenosis de la arterial renal o la arteria iliaca3) Parenquimatosa o renal<ul style="list-style-type: none">- Necrosis tubular aguda- Rechazo agudo acelerado- Rechazo agudo celular o humoral- Nefrotoxicidad por anticalcineurínicos- Microangiopatía trombotica- Embolismo del colesterol4) Obstructiva o post renal<ul style="list-style-type: none">- Obstrucción de la sonda vesical- Fístula urinaria- Compresión extrínseca por hematoma o linfocèle- Obstrucción ureteral por coágulos o litiasis- Vejiga neurógena- Estenosis ureteral

Función retardada del injerto (FRI). La FRI constituye una forma de insuficiencia renal aguda que se asocia en el post-trasplante con un mayor riesgo de rechazo agudo y de pérdida del injerto a largo plazo, se ha definido clínicamente como la necesidad de al menos una sesión de diálisis durante la primera semana de evolución tras la implantación del órgano. (13).

La lesión aguda en el riñón trasplantado que frecuentemente progresa es denominada función retardada del injerto, se presenta en la primera semana del trasplante y determinara en un futuro la longevidad del injerto. Investigaciones que han ayudado a comprender la raíz de la causa de FRI derivan de contribuciones patológicas por parte del donador (daño isquémico, inflamación) y del receptor (alteración en la reperfusión, la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa). La incidencia reportada por Peeters et al, entre 1985 y 1992 era de 14.7%, sin embargo aumento de 1998 a 2004 a 23%, en un reporte realizado de 2,409 pacientes, quizá debido a los criterios ampliados para la donación de injerto. (14)

Varios factores dependientes del donante se asocian a la aparición de la FRI, pero también existen múltiples factores presentes durante el trasplante y en el propio receptor que favorecen el retraso funcional. Uno de los más importantes es el grado de sensibilización del receptor que puede determinar el desarrollo de un rechazo precoz mediado por anticuerpos. Por todo lo anterior, y ante la presencia de FRI en trasplantados renales con riesgo estándar (no hiperinmunizados) se recomienda indicar la realización de una biopsia diagnóstica a partir de la primera semana de evolución del trasplante (entre los días 7 y 12) con el objetivo de hallar y tratar precozmente la causa subyacente. (15).

La FRI afectara la sobrevida del riñón trasplantado, por lo que se realizan diferentes consensos para evaluar los factores de riesgo así como los determinantes en la producción de dicho daño, como varios mecanismos moleculares de estrés oxidativo, vaso espasmo, liberación y señalización de citocinas, lesión endotelial y epitelial. Los mecanismos patológicos complejos se han vuelto los objetivos principales para evitar la instalación de daño disminuyendo la respuesta inmune y la vasodilatación subsecuente. (16).

Pacientes que presentan FRI así como también rechazo agudo, se ha encontrado una supervivencia del injerto a 5 años de 34% en un estudio realizado en USA, en pacientes trasplantados entre 1985 y 1992. (16)

La principal causa de función retardada del injerto en este periodo es la **necrosis tubular aguda**, aparece secundaria a daños isquémicos, este es un diagnóstico de exclusión tras descartar la existencia de oliguria prerrenal derivada de la presencia de hipotensión arterial, deshidratación o bajo aporte de líquidos intravenosos, sangrado, obstrucción del flujo urinario o por compromiso de la perfusión de injerto renal por trombosis arterial o venosa. Se define como la incapacidad del injerto de producir un descenso espontáneo de los productos nitrogenados, manteniendo a la primera semana postrasplante una creatinina elevada. La prevalencia de NTA postrasplante inmediato en el injerto renal con tratamiento inmunosupresor oscila entre 20 y 70%. (17)

No es fácil conocer si la NTA influye en la supervivencia del injerto, algunas series han encontrado peor pronóstico en lo que lo han presentado con diferencias de hasta un 20% de los que no lo han presentado, otros observaron peor supervivencia a los 6 meses en casos de NTA previa pero no encontraron diferencias a un año, finalmente hay quien relaciona a la supervivencia con la duración de la NTA. La máxima hidratación del receptor disminuye la incidencia de NTA en el postrasplante inmediato, estos resultados han sido mejorados con la asociación de manitol y furosemida, especialmente en pacientes con isquemia caliente y/o fría prolongadas. Puede aparecer en los primeros 3 meses tras el trasplante en injertos con buena función previa, y su etiología es la misma que en el paciente no trasplantado que empeora por el uso de anticalcineurínicos. (17)

Se caracteriza histológicamente por la presencia de descamación de células tubulares, cilindros fuchinófilos, dilatación de los túbulos con fragmentación de la membrana basal tubular, presencia de mitosis y nucléolos prominentes, pérdida de las microvellosidades apicales de los túbulos proximales, alteración mitocondrial de la *pars recta* junto con la aparición de acentuaciones filamentosas de actina. (18)

TABLA 3. Factores de riesgo de NTA postrasplante.

Relacionados con el donante
<ul style="list-style-type: none"> -Enfermedad cardiovascular (hipertensión) -Paro cardiorespiratorio, inestabilidad hemodinámica y uso de fármacos vasoactivos o nefrotóxicos -Coagulación intravascular diseminada, estado catabólico -Insuficiencia renal aguda pre extracción -Edad superior a los 55 años -Causa de muerte cerebral (cardiovascular→traumatismo)
Relacionadas con la extracción y preservación del riñón
<ul style="list-style-type: none"> -Tiempo de isquemia fría prolongada (cada 6 hr aumenta un 23% el riesgo de que se produzca función retardada del injerto) -Tiempo de isquemia caliente y de sutura o revascularización prolongado -Tracción de vasos renales -Extracción de riñón de donador vivo abierta Vs laparoscopia
Relacionados con el receptor
<ul style="list-style-type: none"> -Contracción del volumen: hipovolemia, hipoalbuminemia, hematocrito -Disfunción cardíaca -Riesgo inmunológico (hipersensibilizados, 2do o tercer trasplante)

Deterioro brusco de la función renal. Se recomienda realizar siempre una biopsia diagnóstica en el paciente trasplantado ante la presencia de un deterioro brusco de la función renal definido por un aumento rápido (1-2 días) en los niveles séricos de creatinina superior al 10-25% respecto a la determinación anterior. Dicho aumento ha de ser atribuible a una enfermedad parenquimatosa del riñón, por lo que se deben excluir previamente posibles causas pre-renales u obstructivas. (19).

Estenosis de la arteria renal. (TAR)

La estenosis de la arteria renal es una complicación infrecuente que acontece en el 0,5 al 1% de los pacientes trasplantados. Por lo general, se presenta en el postoperatorio inmediato y con frecuencia supone la pérdida del injerto sólo recuperable con una revascularización precoz más frecuentes los defectos de técnica quirúrgica. Rara vez esta complicación puede ser atribuida a fenómenos inmunológicos, trastornos de la coagulación o terapia inmunosupresora, debiendo orientar siempre su presencia a un problema técnico. Estos suelen deberse a lesiones desapercibidas de la íntima, mal alineamiento lesiones endoteliales que se producen durante los episodios de rechazo han sido también identificados como factores causales de una TAR. (37).

Se ha establecido una gran controversia sobre la posible predisposición que determinados tratamientos inmunosupresores pueden ejercer en el desarrollo de lesiones vasculares, tanto arteriales como venosas. A este respecto, se ha atribuido a la administración de la globulina antilinfocitaria dicha influencia. (37).

En una serie de casos se encontró un índice global de complicaciones quirúrgicas menor al 15% sobre un total de 511 trasplantes realizados entre enero de 1983 y julio de 1992. En esta cifra se incluyeron todas las complicaciones urológicas que abarcan, tanto las vasculares como las dependientes del injerto y de la vía excretora. (37).

2) DISFUNCIÓN DEL INJERTO RENAL EN ETAPA TEMPRANA

RECHAZO DEL INJERTO

La reacción de rechazo es definida como el conjunto de manifestaciones clínicas, funcionales, anatomopatológicas e inmunológicas que pueden aparecer en el receptor de un aloinjerto renal desde minutos hasta años más tarde como consecuencia de una respuesta inmunológica dirigida contra el injerto. Según el curso clínico se clasifica en hiperagudo, agudo y crónica. Según el momento de aparición puede ser inmediata (hiperagudo) después de restaurar la circulación del órgano trasplantado, precoz cuando aparece en las primeras semanas o meses del postrasplante y tardío si aparece transcurridos varios meses. Los episodios de rechazo agudo también tienen un impacto negativo en la supervivencia del injerto a largo plazo, donde es el mayor predictor para la ocurrencia de un rechazo crónico y responsable de la mayor pérdida de injertos después del primer año postrasplante. (20)

El **rechazo hiperagudo**, manifestado por trombosis intravascular, isquemia y falla del injerto inmediata, es mediado por anticuerpos preformados contra antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Puede presentarse hasta en las primeras 72 hr después de que la anastomosis vascular se ha establecido. (16)

El **rechazo agudo** del injerto se caracteriza por una disminución súbita de la función del injerto renal acompañada de infiltración de mononucleares con o sin inflamación vascular, puede ser precipitado por células T y/o aloanticuerpos. (16)

El **rechazo crónico**, definido como un deterioro lento y progresivo en la función renal asociado a arteriopatía del injerto y fibrosis, puede estar mediado por células T y/o anticuerpos anti-injerto formados post trasplante, que interactúan con componentes del sistema inmune innato en conjunción con una variedad de factores no inmunes. (16).

La incidencia del rechazo de injerto renal ha disminuido en los últimos años con los nuevos protocolos inmunosupresores, y llega a alcanzar cifras en torno al 10-15% en el primer año. Es más común en el trasplante de cadáver que en el de donante vivo. Son factores de riesgo para su aparición: niveles bajos de inmunosupresión, pacientes hiperinmunizados, retrasplantados e incompatibilidad HLA. También existe mayor incidencia en presencia de necrosis tubular aguda y de infección por citomegalovirus. (21).

RECHAZO AGUDO

Se caracteriza por una alteración brusca de la función del injerto, con cambios histopatológicos específicos. La causa más frecuente de disfunción de injerto es rechazo agudo. Se ha clasificado en función de mecanismo inmunológico que da lugar al mismo: celular cuando esta mediado por células y vascular o humoral cuando se produce por anticuerpos dirigidos contra las células del donante. Es más frecuente en los primeros 6 meses tras el trasplante, aunque puede aparecer en cualquier momento.

La tasa de sobrevida del injerto se acerca al 95% aproximadamente 15% de los episodios de rechazo durante el primer año postrasplante. Entre un 70-80% de los episodios de rechazo agudo suceden durante los primeros 3 meses, sin embargo puede ocurrir muy precozmente en los primeros días o más tardíamente después del sexto mes o en cualquier momento evolutivo. (22).

En los últimos años se ha obtenido evidencia del papel fundamental que juegan las células B y sus productos, los anticuerpos, en la patogénesis del rechazo agudo. Estos pacientes suelen presentar rechazo severo resistente a la terapia convencional en contra de células T. (22).

El rechazo agudo tiene una influencia negativa en la supervivencia del injerto a corto y a largo plazo y es el principal predictor de rechazo crónico. En la gran mayoría

de los pacientes lo caracteriza una elevación de las cifras de creatinina sérica. Por lo general, aparece en el primer año del trasplante y con más frecuencia en los primeros 6 meses. Una vez diagnosticado es importante clasificarlo para definir su tratamiento y pronóstico, como consenso internacional se usa la clasificación de Banff. (23).

La clasificación de Banff para graduar el rechazo del injerto renal es puramente morfológica; fue formulada desde principios de los noventa y es revisada y refinada periódicamente. Es una clasificación mundialmente aceptada, ha sido modificada en los últimos años dada la importancia que ha cobrado la detección de indicadores de rechazo humoral, principalmente depósitos de C4d. En esta nueva modificación se refinan aspectos relacionados con el diagnóstico del rechazo mediado por anticuerpos y se incluyen como aspectos nuevos: la graduación de la capilaritis peritubular (ptc), graduación de la inmunotinción para C4d, interpretación de la tinción para C4d en casos sin evidencia morfológica de rechazo activo, aplicación el esquema de Banff para biopsias de hora cero y biopsias de protocolo, la introducción de una nueva graduación para la inflamación intersticial total y una propuesta para graduar lesiones hialinas arteriolas. (24).

TABLA 4. Categorías diagnósticas de Banff para las biopsias del injerto renal.

1) Normal
<p>2) Rechazo mediado por anticuerpos, (puede coincidir con categorías 3, 4, 5 y 6). Debe documentarse presencia de anticuerpos contra el donante y C4d o patología del injerto.</p> <p>Depósito de C4d sin evidencia de rechazo activo C4d+, presencia de anticuerpos antidonante circulantes, sin signos de rechazo agudo o crónico mediado por células T o por anticuerpos (por ejemplo g0, cg0, ptc0, no hay multilaminación de capilares peritubulares). Casos con presencia simultánea de cambios "borderline" o necrosis tubular aguda son considerados como indeterminados.</p> <p>2a. Rechazo agudo mediado por anticuerpos, sin datos de rechazo crónico. Sospechoso para rechazo mediado por anticuerpos (AMR) si C4d+ (en presencia de anticuerpos) o si no se demuestran aloanticuerpos (y C4d+) en presencia de evidencia morfológica de daño tisular.</p> <p>C4d+, presencia de anticuerpos antidonante circulantes, evidencia morfológica de lesión tisular aguda, tal como</p> <p>I. Parecido a NTA, mínima inflamación en capilares peritubulares II. Inflamación capilar o glomerular y/o trombosis (antes denominada marginación capilar) (ptc/g > 0) y/o trombosis III. Arteria V3(necrosis fibrinoide o inflamación transmural)</p> <p>2b. Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos (cg1-3, duplicación de membrana basal de capilares</p>

peritubulares c1-3, c4d, anticuerpos antidonador positivos).

C4d+, presencia de anticuerpos antidonante circulantes, evidencia morfológica de lesión tisular crónica tales como doble contornos en paredes de capilares glomerulares (cg1, cg2 ó cg3) y/o multilaminación de las membranas basales de capilares peritubulares y/o fibrosis intersticial/atrofia tubular y/o engrosamiento intimal fibroso en arterias.

2c. Depósito de c4d sin evidencia morfológica de rechazo (activo/crónico).

- I. Lesiones similares a necrosis tubular aguda, inflamación mínima
- II. Inflamación capilar o glomerular
- III. Lesiones arteriales v3

3) Alteraciones limítrofes (sospechoso de rechazo por linfocitos T. t1-3) (puede coincidir con cate 2, 5 y 6)

No hay arteritis intimal pero hay focos de tubulitis (t1, t2, t3) con mínima inflamación intersticial (i0, i1), o hay inflamación intersticial (i2, i3) con tubulitis leve (t1).

4) Rechazo agudo mediado por células T (puede coincidir con categorías 2, 5 y 6)

4a. Rechazo activo

IA. Inflamación intersticial >25% (i2 ó i3) y focos de tubulitis moderada: t2

IB. Inflamación intersticial >25% (i2 ó i3) y focos de tubulitis severa: t3

IIA. Arteritis (endarteritis) intimal leve a moderada: v1

IIB. Arteritis (endarteritis) intimal severa, obstruyendo más del 25% de su luz: v2

III. Arteritis transmural o necrosis fibrinoide de la pared arterial acompañada de inflamación linfocítica: v3

4b. Rechazo crónico activo mediado por células T, arteriopatía crónica del trasplante

Fibrosis intimal arterial con infiltración de células mononucleares en la fibrosis, formación de neoíntima.

5) Fibrosis intersticial y atrofia tubular, sin evidencia de etiología específica (hasta hace poco llamada: Nefropatía crónica esclerosante del injerto)

Puede incluir esclerosis vascular o glomerular inespecíficas, pero la severidad se gradúa de acuerdo con las lesiones crónicas tubulointersticiales.

Grado I. (leve): Fibrosis intersticial y atrofia tubular leves (6-25% de fibrosis intersticial en el área cortical: c1).

Grado II. Moderada: Fibrosis intersticial y atrofia tubular moderadas (26-50%).

Grado III. Grave: Fibrosis intersticial y atrofia tubular severos (>50%).

6) Cambios que no se consideran debidos a rechazo.

Pueden incluir lesiones g, cg ó cv aisladas y coincidir con categorías 2, 3, 4 y 5

- Enfermedades linfoproliferativas
- Cambios inespecíficos: Inflamación intersticial sin tubulitis, cambios vasculares reactivos, venulitis)
- Necrosis tubular aguda
- Nefritis intersticial aguda
- Toxicidad por medicamentos
- Infecciones
- Enfermedad glomerular recurrente o de novo
- Obstrucción/reflujo
- Lesiones por preservación/reperfusión
- Otras

(25).

TABLA 5. Criterios cuantitativos para la glomerulitis ("g")*

g0	No hay glomerulitis
g1	Glomerulitis en menos del 25% de glomérulos
g2	Segmental o global en 25 a 75% de glomérulos
g3	Principalmente global en >75% de glomérulos

(25).

*Este criterio es importante pero no se utiliza para determinar el tipo/grado de rechazo agudo

TABLA 6. Criterios cuantitativos para inflamación intersticial de células mononucleadas ("i")

i0	No hay o es trivial (<10% del parénquima no fibrosado)
i1	En el 10 a 25% del parénquima
i2	En el 26 al 50% del parénquima
i3	En > del 50% del parénquima

(25).

TABLA 7. Criterios cuantitativos para tubulitis ("t")*

t0	No hay células mononucleares en túbulos
t1	Focos con 1-4 células por sección tubular (o po 10 células tubulares)
t2	Focos con 5-10 células por sección tubular (o po 10 células tubulares)
t3	Focos con >10 células por sección tubular (o po 10 células tubulares) o presencia de al menos 2 áreas de destrucción de la basal tubular con i2/i3 y t2 en otros sitios de la biopsia

(25). *Evaluar sólo en túbulos sin atrofia o con atrofia leve.

TABLA 8. Criterios cuantitativos para arteritis intimal ("v")

v0	No hay arteritis
v1	Arteritis intimal leve a moderada en al menos una arteria
v2	Arteritis intimal severa con disminución de su luz en al menos el 25%
v3	Arteritis transmural y/o necrosis fibrinoide de la media con infiltrado linfocítico

(25).

Anotar el número total de arterias en la muestra y el número de afectadas por la inflamación. Indicar con un asterisco (*) la presencia de infarto y/o hemorragia intersticial.

TABLA 9. Cantidad de tejido adecuado (informar número de glomérulos y arterias)

No satisfactorio	<7 glomérulos y/o < de 2 arterias
Mínimo	Al menos 7 glomérulos y 1 arteria
Adecuado	Al menos 10 glomérulos y 2 arterias
Mínimo de cristales	7 cristales - 3 H&E - 3 PAS - 1 tricrómico*

(25).

*Lo recomendable, como lo dice el esquema de Banff, es tener al menos 7 cristales (o placas histológicas) y tinciones con H&E, tricrómico y PAS (y/o plata metenamina); el número de cristales que se tiñen con cada una de estas tinciones es variable de acuerdo a las preferencias del patólogo o centro respectivo.

TABLA 10. Criterios cuantitativos para capilaritis peritubular ("ptc").

ptc0	No hay ptc significativa o <10% de capilares peritubulares (CPT) con inflamación
ptc1	>/=10% de CPT corticales con capilaritis, con máximo 3 a 4 células inflamatorias en la luz
ptc2	>/=10% de CPT corticales con capilaritis, con máximo 5 a 10 células inflamatorias en la luz
ptc3	>/=10% de CPT corticales con capilaritis, con máximo >10 células inflamatorias en la luz

(25).

Es recomendable hacer un comentario sobre la composición (células mononucleadas o neutrófilos) y sobre la extensión (focal: </=50% o difuso: >50%).

TABLA 11. Graduación ("scoring") de la tinción para C4d (% de la biopsia o 5 campos de gran aumento).

C4d0	Negativo : 0% de CPT (capilares peritubulares)
C4d1	Mínima tinción/detección de C4d: 1: < 10% de CPT
C4d2	Tinción para C4d focal: 10-50% de CPT
C4d3	Tinción difusa para C4d: >50% de CPT

(25).

La inmunohistoquímica (IHC) para C4d en tejido incluido en parafina es menos sensible que la inmunofluorescencia (IF) en cortes de tejido congelado, no fijado, en cerca de un grado. Por lo tanto la interpretación y graduación deben hacerse de acuerdo a la técnica.

TABLA 12. Criterios cuantitativos para inflamación intersticial de células mononucleadas en todo el parénquima ("ti"). Incluye corteza subcapsular, corteza perivascular y áreas con fibrosis/atrofia tubular. Aún no está incorporada en la clasificación, está hecha para ser evaluada en los próximos años.

ti0	No hay inflamación intersticial o es trivial (<10% del parénquima)
ti1	10-25% del parénquima inflamado
ti2	26-50% del parénquima inflamado
ti3	>50% del parénquima inflamado

(25).

1) Rechazo agudo celular

El rechazo agudo celular es el más frecuente, suele ocurrir en las primeras semanas del postrasplante, pero puede aparecer en cualquier momento de la evolución y se manifiesta histológicamente por infiltración túbulo intersticial y vascular de población linfocitaria preferentemente células T, y cuyos criterios histológicos están descritos en las reuniones de Banff. (25).

2) Rechazo vascular o humoral o mediado por anticuerpos

El rechazo vascular es menos frecuente afortunadamente, se debe a la frecuencia de anticuerpos específicos contra los antígenos de histocompatibilidad HLA del donante pueden ser detectados por citometría de flujo en el suero del receptor e involucran una activación del complemento por vía clásica. El RAH es actualmente reconocido como uno de los retos más importantes en el escenario de trasplante renal. (26).

La incidencia de rechazo agudo humoral (RAH) varía según el esquema de inmunosupresión que se utilice y la compatibilidad inmunológica entre el donante y el receptor. La incidencia de RAH alcanza un 10%, la que ha aumentado por un mejor reconocimiento de éste, y es causa de pérdida de los injertos de 27 a 40% al año. Esto difiere del comportamiento clínico del rechazo agudo celular, el cual es más benigno y es causa de pérdida de injertos de 3 a 7% al año. (26).

Los rechazos mediados por anticuerpos agudos o RAH difícilmente pueden ser diferenciados de los eventos de rechazo agudo celular con base exclusiva en la clínica. (26).

Mecanismos de daño en el RAH

El sistema inmune del receptor puede dañar el injerto a través de diversos mecanismos que se sobreponen.

El mecanismo principal del daño que acontece en los rechazos agudos mediados por anticuerpos involucra la activación de la vía clásica del complemento por el complejo antígeno-anticuerpo antidonador específico (ADE), ello a su vez da lugar a la formación del complejo de ataque de membrana. El daño del endotelio también produce activación plaquetaria y formación de microtrombos. Los antígenos

blanco de los ADE se encuentran en abundancia en el endotelio y ello explica los hallazgos histopatológicos más frecuentemente detectados en los cuadros agudos, consistentes en capilaritis peritubular (CPT) y glomerulitis. (49).

Los rechazos mediados por anticuerpos son ocasionados en su gran mayoría por aloanticuerpos dirigidos contra antígenos leucocitarios humanos (HLA) Clase I y Clase II del MHC, antígenos presentes en el endotelio vascular de los injertos renales. Adicionalmente se conoce la participación, en algunos casos de anticuerpos dirigidos contra otras determinantes antigénicas específicas tales como MICA (MHC-class I-related chain A) y MICB (MHC-class I-related chain B). (15).

Otros anticuerpos no-HLA capaces de producir rechazo mediado por anticuerpos como los anticuerpos anti-receptor tipo I de la angiotensina II, anticuerpos contra antígenos ABO, contra antígenos específicos de plaquetas y contra polimorfismos que involucran quimiocinas y sus receptores. (13)

Los anticuerpos anti HLA pueden encontrarse de manera preexistente al trasplante como resultado de la exposición del individuo a eventos tales transfusiones, embarazos y trasplantes previos y condicionar diversos grados de sensibilización. (13)

El grado de sensibilización es estimado mediante porcentaje de Panel de anticuerpos reactivos (PRA). El desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio, muy sensibles, han incrementado la habilidad de definir a los pacientes altamente sensibilizados e identificar a pacientes con existencia de ADE. (27).

El diagnóstico y el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos antidonante o rechazo humoral, es una de las principales discusiones que lidera actualmente el ámbito del trasplante renal. (28).

Mauiyyedi, et al., demuestran una sensibilidad del 95% y una especificidad del 96% para el C4d, siempre y cuando se incluya la presencia de ADE como criterio diagnóstico de RAH. Sin embargo existen otros autores que encuentran una sensibilidad mucho más baja (entre el 23 y 31%), pero mantienen una especificidad del (93%), en relación con la presencia de anticuerpos antidonante anti-HLA (29).

Criterios de Banff para rechazo humoral agudo

1. Evidencia morfológica de daño agudo tisular en el órgano trasplantado.
 - a) Daño tubular agudo
 - b) Neutrófilos y/o células mononucleares en capilares peritubulares y/o glomérulos, y/o trombosis capilar.
 - c) Arteritis intimal/necrosis fibrinoide/inflamación intramural o transmural en arterias.
2. Evidencia inmunopatológica de actividad de anticuerpos: C4d y/o inmunoglobulinas en capilares peritubulares. El depósito de C4d debe ser intenso y difuso (>50%)
3. Evidencia serológica de anticuerpos circulantes contra antígenos HLA u otros antígenos antiendotelio del donante.

Son necesarios los tres criterios para hacer un diagnóstico definitivo de RAH. (24).

Valoración de los depósitos de C4d

Para el diagnóstico de RAH los depósitos de C4d en capilares peritubulares deben ser intensos y difusos (>50%), un aspecto controvertido es el significado de los depósitos focales y no intensos de C4d. Estos depósitos focales podrían ser la traducción de un rechazo mediado por anticuerpos de intensidad menor o bien ser el reflejo de un proceso dinámico, y estos depósitos corresponderían a una fase precoz del proceso o a una fase tardía en la que parte de los depósitos ya hayan sido eliminados. (28).

Otros puntos que deben valorarse en la biopsia con respecto al C4d son los siguientes: la positividad en capilares peritubulares es más intensa en la corteza que en la médula renal; los depósitos de C4d en arteriolas, intima arterial y membranas basales de túbulos, así como en glomérulos se consideran inespecíficos. (28).

En la última década ha quedado demostrado que pacientes altamente sensibilizados presentan una elevada incidencia de rechazo mediado por anticuerpos tanto tempranos como tardíos; esta incidencia alcanza cifras de 40% en receptores de trasplante renal. (26).

Al analizar sistemáticamente los depósitos de C4d en capilares peritubulares en biopsias de aloinjertos renales y correlacionar los resultados con ADE detectados en el suero, se ha estimado que la incidencia global de RAH después de un trasplante de riñón es de 2 - 10%, es decir que un 20 - 30% de todos los episodios de rechazo agudo tienen una componente humoral. (30).

Capilaritis Peritubular

De acuerdo con el esquema de Banff, CPT se refiere a una acumulación de células inflamatorias. CPT suele acompañar a procesos mediados por C4d, especialmente RAH. Además, Aita et al. Informó que la presencia de CPT en biopsias de aloinjerto renal se asoció con el desarrollo de rechazo crónico y nefropatía crónica del aloinjerto. Sin embargo, la mayoría de estos rasgos morfológicos por sí solos no son suficientemente específicos ni sensibles, aunque las investigaciones han confirmado una relación entre CPT y C4d. (27).

3) DISFUNCIÓN DEL INJERTO RENAL EN ETAPA CRONICA

Es otra de las indicaciones para la realización de la biopsia renal, caracterizada por un progresivo deterioro de la función renal asociado con la aparición o el empeoramiento de hipertensión arterial y proteinuria, representa el más importante determinante de la supervivencia del órgano a largo plazo. Estos pacientes presentan en un periodo mínimo aproximado de entre 3-6 meses un aumento en los niveles de creatinina sérica $\geq 20\%$ con respecto a la creatinina nadir, acompañado o no de proteinuria. (31).

Causas de disfunción crónica del injerto

1. Glomerulopatía crónica del trasplante, rechazo crónico
2. Nefrotoxicidad crónica por inhibidores de calcineurinas.
3. Hipertensión arterial no controlada.
4. Recidiva de la nefropatía original (glomerulopatías)
5. Glomerulonefritis de novo.
6. Uropatía obstructiva.
7. Mal apego al tratamiento.
8. Infecciones

1) Glomerulopatía crónica del trasplante

La disfunción crónica del injerto de causa no aparente, habitualmente se atribuye a rechazo crónico o como se denomina más recientemente, glomerulopatía crónica del trasplante. Esta puede obedecer a mecanismos ligados a la respuesta inmune como a mecanismos no inmunológicos. Se reconocen en la actualidad como la principal causa de deterioro progresivo de la función renal, siendo responsable del fracaso de un 3% de los injertos por año. Clínicamente se caracteriza por la disminución gradual del filtrado glomerular que se instaura meses o años después del trasplante, asociado a proteinuria e hipertensión arterial. (15).

2) Nefrotoxicidad por Inhibidores de Calcineurinas

La nefrotoxicidad por ciclosporina A o tacrolimus puede presentarse de forma aguda o crónica, la que aparece en el postrasplante precoz suele ser de carácter hemodinámico-funcional y reversible, con efecto dependiente de la dosis.

Afecta a los vasos y los túbulos, ocasionando disfunción endotelial, disminución de producción de sustancias vasodilatadoras (prostaglandinas, óxido nítrico) y aumento de vasoconstrictoras (endotelina, tromboxanos, hiperactividad simpática). Esto provoca vasoconstricción arteriolar, disminución del flujo renal y del filtrado glomerular.

Se manifiesta clínicamente con hipertensión, hiperpotasemia, hiperuricemia, acidosis metabólica, hipofosfatemia, hipomagnesemia e hipercalcemia por efecto tóxico tubular. La deshidratación favorece su presentación así como el tratamiento con fármacos que aumenten sus niveles plasmáticos o el uso concomitante de otros nefrotóxicos. (32).

3) Hipertensión arterial

La hipertensión arterial postrasplante es frecuente, en la mayoría de las series señalan un incremento de la prevalencia durante el primer año, estabilizándose posteriormente en porcentajes superiores al 75%. Entre las causas destacan los injertos de donante cadáver, la disfunción de injerto cualquiera que sea su causa, el tratamiento con esteroides y anticalcineurínicos, la ganancia de peso, la estenosis de la arteria renal y la contribución de los riñones nativos. (33).

TABLA 13. Causas de HTA postrasplante.

1. Rechazo crónico
2. Terapia inmunosupresora (corticoides)
3. Riñones nativos
4. Recidiva de la enfermedad glomerular - Recurrencia de la enfermedad glomerular - Glomerulonefritis de novo
5. Estenosis de la arteria renal

4) Enfermedades Glomerulares y recidiva de la enfermedad

El glomérulo puede ser dañado por una gran variedad de factores externos, enfermedades sistémicas y hereditarias. Todas las glomerulopatías tienen un grado variable de proteinuria, hematuria, hipertensión y daño renal, pueden manifestar un desarrollo insidioso de uremia secundaria a daño renal. Los cambios estructurales por depósito de inmunocomplejos causan cambios en la electronegatividad de la membrana basal glomerular y modifican la permeabilidad a proteínas. Por lo general se asocia a respuesta inflamatoria proliferativa dentro del glomérulo incluyendo las células endoteliales, mesangiales o epiteliales (34).

La recidiva de la enfermedad original, es la patología que se manifiesta por deterioro del filtrado glomerular, proteinuria y hematuria. El diagnóstico se basa en el hallazgo histológico encontrado en el injerto: a nivel de la microscopia óptica, inmunofluorescencia y microscopia electrónica, que caracterizaron a la glomerulonefritis original que condicionó a la falla renal. Aproximadamente un tercio de los pacientes con el diagnóstico desarrollan recidiva de la enfermedad tras el trasplante, si bien en menos del 10% la recidiva será la causa del fracaso del injerto. (34).

Las enfermedades glomerulares pueden clasificarse en primarias y secundarias de acuerdo a la afectación renal y/o sistémica. Dentro de estas se incluyen: Glomerulopatía de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria y focal, nefropatía por C1q, glomerulopatía membranosa, glomerulonefritis

Existen otras clasificaciones como la sugerida por Vázquez basadas más en el patrón histológico, considerando los patrones básicos: cambios mínimos, proliferación mesangial difusa, glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa y glomerulonefritis extracapilar. Dependiendo de la principal presentación clínica y de la inmunofluorescencia identifican diferentes entidades nosológicas clínicas, como nefropatía IgA, nefropatía con depósitos de IgM, nefropatía por depósitos de C1q o C3 que se pueden presentar con el mismo patrón básico histológico. Igualmente, una entidad clínica como nefropatía IgA o lupus eritematoso pueden iniciarse con diferentes formas histológicas (7).

5) Glomerulopatias de *novo* en el injerto renal

La glomerulopatias de *novo* es la que debuta en el injerto sin que este sea lo que condicione originalmente a la falla renal terminal. Su prevalencia es inferior al 5%, aumenta con el tiempo de seguimiento del trasplante, siendo su contribución al fracaso tardío del injerto, siendo las más frecuentes la membranosa y membranoproliferativa.

La incidencia de las Glomerulopatias de *novo* en una cohorte de 4,913 pacientes con trasplante de injerto renal, de los cuales el 22% el donador era vivo relacionado, con un seguimiento a 5.4 años. Se diagnosticaron GEFYS (glomérulo esclerosis focal y segmentaria) (34% del total), nefropatía por IgA (13.2%), Glomerulonefritis Membranoproliferativa (GNMP) (10.8%), nefropatía membranosa (9.6%), síndrome urémico hemolítico o purpura trombocitopenica trombotica (4.8%) y otros 16% (12).

6) Uropatía obstructiva.

7) Mal apego al tratamiento.

Una parte importante en el buen pronóstico del trasplante renal, se debe al cumplimiento en la prescripción farmacológica, fundamentalmente de los fármacos inmunosupresores. La falta de adherencia puede llegar a ser una causa significativa de disfunción del injerto. Puede sospecharse cuando se detectan niveles injustificadamente variables de fármacos inmunosupresores o faltas de asistencia a las visitas, sobre todo en pacientes jóvenes o con algún trastorno psiquiátrico o drogodependencia.

La pérdida del injerto renal como consecuencia de un inadecuado cumplimiento terapéutico fue descrita por primera vez en 1975, señalando una prevalencia del 2% de abandono voluntario de los inmunosupresores. Diversos estudios desarrollados en los años siguientes mostraron prevalencias de incumplimiento similares, oscilando entre el 2 y 4,7% en pacientes con distintos regímenes terapéuticos. Sin embargo, estudios estadounidenses más recientes han mostrado incrementos significativos en la prevalencia, con cifras que oscilan entre el 18 y 20%⁵⁻⁸, que representan, en algunas series, la tercera causa de pérdida del injerto. (38).

9) Causas infecciosas de la disfunción crónica del trasplante renal.

En la actualidad el número de trasplantes renales ha ido en aumento, debido al mayor número de donadores vivos relacionados y al perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, sin embargo las infecciones relacionadas con el tratamiento inmunosupresor siguen siendo un reto diagnóstico. El estado de inmunosupresión del paciente es un determinante de riesgo de infección en los pacientes postrasplantados, el uso de esteroides, de terapias antilinfocíticas (timoglobulina) y anticuerpos monoclonales incrementan las infecciones (39).

INFECCION POR POLIOMAVIRUS. La infección por virus BK (VBK) se presenta en forma casi exclusiva en pacientes con trasplante renal y su presencia se relaciona con rechazo del injerto solo ocurre en el 2 al 5% de la población de trasplante renal. La sociedad americana de trasplantes define la VBK replicativa como la carga viral cuantitativa en sangre u orina (viremia y/o viruria); y a la nefropatía viral a aquella biopsia renal con cuadro similar a NTA y/o nefritis intersticial imitando rechazo agudo y/o nefropatía crónica que confirme la presencia por VBK por microscopia electrónica, inmunohistoquímica o hibridación in situ.

La nefropatía por poliomavirus tiene una prevalencia reportada de 1-10% y se asocia con alto riesgo de pérdida irreversible del injerto (de 14 a 80%). La principal causa puede ser un incremento en el uso de agentes inmunosupresores. La fuente de transmisión puede ser el mismo riñón trasplantado debido a que este virus permanece latente en él. (39).

TABLA 15. Factores de riesgo para infección por VBK.

Del donador
-injerto de donador vivo relacionado o cadavérico -ausencia de HLA-C7 -seropositividad del donador -presencia de VBK o CMV
Del receptor
-Infección por CMV -Lesión tubular renal previa -Seronegatividad del receptor -Ausencia de HLA-C7
Del trasplante
-Lesión durante la procuración -Tiempo de isquemia -Inmunosupresión (MMF, Tacrolimus, Sirolimus), esteroides -Incompatibilidad HLA
Del virus
-Variantes en las proteínas de la cápside VP-1 y las secuencias alteradas en el NCCR (non coding control región)

INFECCION POR CMV. La incidencia de CMV es del 5% en los receptores quienes tenían serología negativo previa al trasplante. La incidencia de infección primaria por CMV en receptores quienes presentaban IgG positiva va del 50 al 75%. La incidencia de la enfermedad está influenciada según los niveles de inmunosupresión o de la terapéutica empleada. (40).

TUBERCULOSIS. Pocos estudios han documentado la incidencia de tuberculosis, entre los pacientes con trasplante renal, en Estados Unidos de América, entre 565 trasplantes de injerto renal, 5 pacientes desarrollaron tuberculosis primaria (0.9%) (41).

INFECCION POR S.PNEUMONIAE. En un estudio de 197 trasplantes renales, se encontró una incidencia de 14 pacientes (7%) que desarrollaron infección por neumococo, durante un periodo de 7 años, por lo que varias investigaciones han documentado la eficacia y seguridad de la vacuna contra neumococo en pacientes receptores de injerto renal. (42).

NEUMONIA POR PNEUMOCISTIS JIROVECCI. Varios estudios han reportado un incremento de neumonía por P. jirovecci, en un estudio de 77 pacientes receptores de trasplante renal quienes no recibieron quimioprofilaxis, 7 de ellos presentaron neumonía (9%). Por lo tanto es recomendable la profilaxis en pacientes que serán sometidos a trasplante de injerto renal, dada la alta morbi-mortalidad que esta infección conlleva. (43).

HEPATITIS VIRAL. Las enfermedades hepáticas son notablemente causadas por virus por hepatitis B y C, en el paciente trasplantado. La prevalencia de infección por HBV ha disminuido, su incidencia incrementa en los pacientes con trasplante renal debido al uso de inmunosupresores, co-infección con HVC. La replicación de HBV aumenta por la disminución de la actividad citotóxica de los linfocitos T. (12).

MARCO DE REFERENCIA

Pérez et al Realizaron 208 biopsias de riñón en 197 trasplantes renales en adultos, en Cuba efectuados entre el 2000 y el 2004, 31,8 % correspondieron a donantes vivos y el resto procedieron de donantes cadáveres. Se observó rechazo hiperagudo o agudo acelerado en 6 casos (3,1 %), sospechoso de rechazo en 15 casos (7,9 %), el rechazo agudo tipo 1 resultó ser el más frecuente, fue encontrado en 20 casos (10,5 %), se diagnosticaron 16 casos de rechazo agudo tipos 2 y 3 (8,3 %), todos los pacientes del tipo 3 perdieron la función del injerto, la nefropatía crónica esclerosante se vio en 42 casos (22,1 %). También se analizaron cambios no considerados por rechazo donde la necrosis tubular aguda fue la más frecuente y se encontró en 71 pacientes para un 37,5 %.

En 42 biopsias (22,1 %) se encontraron signos histológicos de nefropatía crónica del injerto, la mayor parte 11,1 % moderada y 8,9 % severa. Otros cambios no debidos al rechazo encontrados fueron: (23)

- Cambios inespecíficos 12 (6,3 %)
- Necrosis cortical 10 (5,2 %)
- Necrosis tubular aguda 71 (37,5 %)
- Nefritis aguda intersticial 8 (4,2 %)
- Nefrotoxicidad por CyA 13 (6,8 %)
- GESF 5 (2,6 %)
- Enfermedad glomerular recurrente 1 (0,5 %)
- Glomerulopatía de *novo* 1 (0,5 %)

En el reporte de NAPRTCS en 2010, cuentan con un reporte de 11,603 trasplantes pediátricos, desde el último registro en 2008. El porcentaje de pacientes masculinos reportados es de 59%, pacientes de raza blanca conforman un 59%, raza negra e hispana un 17% cada uno. 51% de todos los injertos renales provienen de donador vivo y un 13% de donador de muerte encefálica. Los padres como donadores

vivos relacionados ocupan el mayor porcentaje en un 40.2% del total. La edad de los receptores comprende en pacientes menores de 6 años 20%, 6 a 10 años 35%. (51)

La enfermedad renal primaria más común dentro de los diagnósticos etiológicos es aplasia/hipoplasia/displasia renal en 15.8% de los pacientes y uropatía obstructiva en 15.3%. GEFYS es la tercera causa más común (11.7%) de enfermedad renal adquirida. Con etiología de la ERC desconocida muestran un porcentaje de 44%. La prevalencia de la uropatía obstructiva se encontró en un 16.7% y nefropatía por reflujo en un 6.2%, enfermedad poliquística en un 3.7%, síndrome urémico hemolítico 3.4%, cistinosis 3.1%. El porcentaje de pacientes que recibían una terapia de sustitución renal previa al trasplante eran 29% en hemodiálisis, en diálisis 39%, ambos en un 6% y se realizó trasplante anticipado en 24.4% de los pacientes. Cabe mencionar que el 41% de los pacientes se trataba de un retrasplante. (51)

En cuanto a la compatibilidad en grupo sanguíneo ABO y RH se reporta un 87.4% donadores y receptores con idéntico tipo de sangre. El grupo O representa un 56.5% de los donadores y 47.4% de los receptores, grupo AB representa un 1.4% de los donadores y 3.9% de los receptores.

En cuanto al MHC, entre los donadores vivos se encuentra por lo menos que comparten un antígeno, ya sea del locus A, B o DR en un 70.9%, y comparten al menos 6 antígenos en solo 15.9% de los casos. No se encontró ningún antígeno compartido en los donador de muerte encefálica en 40.2%. (51)

NAPRTCS recopila información acerca de la terapia inmunosupresora a los 30 días de efectuado el trasplante, a los 6 meses y posteriormente cada 6 meses, dado que la terapia se va modificando a los largo del tiempo por múltiples factores. En cuanto a la terapia inmunosupresora en el primer mes se encontró que en un 48.8% de los casos empleaban prednisona, Tacrolimus en un 62% y ácido micofenólico en un 59.6%, en menor medida empleaban también sirolimus en un 0.5% y Azatioprina en un 2.5%. En la terapia de mantenimiento al año de trasplante y a los 3 años, la combinación más empleada fue la de prednisona/MMF/Tacrolimus en un 56%,

seguida por monoterapia de Prednisona/Tacrolimus en un 11%, un 12.8% manejados con MMF/tacrolimus. La terapia de inducción al trasplante también ha sido modificada a lo largo de los años, en los últimos 3 años se reporta que en un 54.3% de los pacientes no recibieron inducción, Basiliximab fue administrado en el 10% de los casos, Daclizumab en 8.8%, Timoglobulina en 22.4%. (51)

En el reporte de NAPRTCS 2010 se encontró que al menos 45.6% de los pacientes presentaron un episodio de rechazo (41% de donador vivo relacionado y 51% en donador de MC. Las causas de disfunción de injerto diagnosticadas mediante biopsias de injerto que se reportan son glomerulopatía crónica del trasplante en un 35.6%, rechazo agudo 13.2%, trombosis vascular 9.8%, recurrencia de la enfermedad glomerular 6.9%, injerto no funcionante 2.6%, muerte del paciente con injerto funcionante en 9%, rechazo agudo acelerado 1.4%, enfermedad de Novo 0.3%, toxicidad por ciclosporina 0.5%. (51)

En México, en Hospital de especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente en el 2010 se analizaron 877 biopsias de injerto renal, tanto protocolizadas como indicadas, en donde encontraron una incidencia de etiología de ERC en un 797(90.9%) fue desconocida, GEFS 24 (2.7%), Diabetes Mellitus 17 (1.9%), Poliquistosis renal 10(1.1%), LES 9(1%), RVU 7 (0.8%), litiasis renal 6(0.7%), GMNM 4(0.5%), GMNMP 3(0.3%). La terapia de inducción empleada fue en su mayoría con Basiliximab en 575 (65.6%), Timoglobulina 136(15.5%), Daclizumab 94(10.8%), sin inducción 67 (7.7%). Un 92.1% fue de donador vivo y 7.9% donador cadavérico. Los resultados histopatológicos encontrados fueron los siguientes: (53)

Diagnostico Histopatológico	N (%)
Toxicidad por ICN	164(18.7)
Normal	74(8.4)
Rechazo IA	48(5.5)
Muestra Inadecuada	30(3.4)
IFTA	28(3.2)
Cambios Límitrofes + IFTA	16(1.8)

Rechazo IIA	11(1.3)
Glomerulopatía del trasplante	11(1.3)
Rechazo IB	10(1.1)
Cambios limítrofes+ Toxicidad por ICN	3(0.3)
Rechazo Humoral agudo	3(0.3)
Rechazo IIB	2(0.2)
Otros diagnósticos	397(45.3)

En EU, se investigaron las causas de pérdida y disfunción de injerto en 1317 pacientes adultos trasplantados renales, la información recabada fue determinada mediante la revisión histológica en el 98% de los casos. Durante 50.3 ± 32.6 meses fueron estudiados, 330 injertos se perdieron (25.0%), 138 (10.4%) debido a muerte con injerto funcional, 39 (2.9%) sin función desde el momento de la anastomosis vascular, y 153 (11.6%) debido a un rechazo del injerto. Este último grupo fue dividido a su vez en diversas causas que a continuación se nombran: enfermedades glomerulares (n=56, 36.6%); fibrosis/atrofia (n=47, 30.7%); condiciones quirúrgicas (n = 25, 16.3%); rechazo agudo (n = 18, 11.8%); y cambios inespecíficos (n = 7, 4.6%). De las enfermedades glomerulares se describieron debido a la recurrencia la enfermedad en 23 pacientes, y glomerulopatías de *novo* en 10 pacientes. En los casos de fibrosis/atrofia, 81% de los casos fue atribuido a intoxicación por inhibidores de calcineurinas (n = 1, 0.7%). Las patologías glomerulares fueron en mayoría causantes de la disfunción de los injertos renales. (44)

En Minneapolis, Minnesota, de 1965 a 1989, 79 pacientes de la edad pediátrica trasplantados de injerto renal fueron evaluados, 75 fueron con un primer trasplante y solo 4 se encontraban en un re-trasplante. Fueron 63 donadores vivos relacionados (DVR) y 15 donadores con muerte encefálica. La supervivencia de los pacientes que recibieron injerto renal de DVR al año y a los 5 años fue de 93 y 82% respectivamente, frente a los de donador de muerte encefálica (DMC, que fue de 60 y 51% al año y a los 5 años ($p < 0.01$)). un total de 30 injertos renales se perdieron, de estos 7 fueron debidos a muerte del paciente con un injerto renal funcionando, 10

injertos perdidos por nefropatía crónica del trasplante, 5 por rechazo agudo, enfermedad glomerular recurrente y 3 por complicaciones quirúrgicas. de los 79 trasplantes renales, en 53 (67%) no se documentó episodios de rechazo. (3)

En Cuba, desde el 1ro de enero de 1998 al 31 de diciembre de 2002, se realizó estudio observacional descriptivo de corte transversal sobre la sensibilidad y especificidad de la biopsia renal, con diagnóstico clínico de rechazo en 69 pacientes trasplantados con injerto renal funcionante, en el servicio de nefrología del Hospital Provincial Manuel Ascunce Domenech de Camagüey. Las biopsias renales fueron descritas histológicamente mediante la clasificación de BANFF (1993–1995). Se sospechó rechazo del injerto en 48 pacientes y se diagnosticó en 39 (81.3 %), no se sospechó en 21 y se demostró histológicamente en siete pacientes (33.7 %).

El diagnóstico clínico de rechazo tuvo una sensibilidad del 84.7 % y una especificidad del 60.8 %. La toxicidad por ciclosporina y la necrosis tubular aguda fueron las principales enfermedades imbricadas en el infradiagnóstico del rechazo agudo. El tiempo promedio de trasplante fue de 3.9 meses al momento de la biopsia, el número promedio de rechazo por paciente de 1.3. La totalidad de los pacientes experimentaron incremento en la cifra de creatinina sérica, 27 pacientes (58.6 %) desarrollaron hipertensión arterial. La retención hidrosalina y la oliguria se presentaron en el 39.1 % y 36.9 % respectivamente. La proteinuria se presentó con menos frecuencia (26 %) al igual que la anuria (19.5 %), el aumento de tamaño del riñón trasplantado (17.3 %) y la hipertermia (15.2 %). El rechazo agudo grado I predominó en pacientes con menos de un mes de trasplantados (9 episodios/14.8 %), 16 eventos (26.3 %) fueron clasificados como grado II A, donde predominó su aparición en el periodo de 6-12 meses. El rechazo grado II B se detectó en diez especímenes histológicos y tuvo su mayor expresión en el período de 1-5 meses (6 para un 9.8 %). La totalidad de las biopsias que se clasificaron como rechazo agudo grado III fueron practicadas en el período de 1-5 meses. El rechazo hiperagudo se presentó en dos pacientes (3.3 %). (22)

En México en el Hospital infantil (HIFG), se realizó un estudio entre 1987 y 2000, en 249 trasplantes renales en 242 pacientes pediátricos, en su estudio reportan un

74.7% de donadores vivos relacionados, frente a un 25.2% de donador de muerte encefálica. En cuanto a la etiología de la ERC reportan un 24.4% a causa de algún daño estructural, un 19.8% a causa de glomerulonefritis, un 5.8% por GEFYS y desconocida en un 42.9%. Refieren una baja incidencia de retrasplantes en un 3.1 %, con una mortalidad de 9.1%. En cuanto a la incidencia de rechazo inmunológico a los tres años refieren que un 70% de los pacientes ya había presentado un evento. (52)

En Mansoura, Egipto de 2001 al 2006, se realizó un estudio retrospectivo, estudiando a 437 pacientes adultos quienes recibieron un injerto renal de donador vivo relacionado, con un tiempo de trasplante mínimo de 2 años, utilizando los criterios de Banff para el diagnóstico de rechazo agudo, donde 202 biopsias mostraron cambios limítrofes de 429 biopsias con el diagnóstico de rechazo agudo, mostrando una incidencia de 47%. (45)

En EUA, en la clínica mayo en el periodo comprendido de 1998 al 2004, se realizó un estudio para examinar la prevalencia y la progresión de las lesiones histológicas en injertos renales, utilizando biopsias protocolizadas tomadas al año y a los 5 años nuevamente posterior al trasplante. Cambios crónicos histológicos fueron de moderados a severos en las biopsias a los 5 años. Se realizaron 447 biopsias en el primer año encontrando mínima fibrosis en 47% y severa solo en el 13%. En las 343 biopsias realizadas a los 5 años la fibrosis intersticial severa fue mayor, en un 45% La prevalencia de fibrosis moderada a severa fue de 13% (60/447) al año y 17% (60/343) a los 5 años. (46)

En Francia, en un periodo de 1984 a 2007, se estudiaron 77 pacientes con el diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático y con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, quienes fueron sometidos a un trasplante renal. De estos, 42 pacientes experimentaron recurrencia de la enfermedad, nuevamente con proteinuria en rango nefrótico, al tiempo de la recurrencia se encontraron mínimos cambios histológicos de la enfermedad. Solo 4 pacientes recibieron el injerto de donador vivo relacionado. (47)

En Jordania, evaluaron a 71 pacientes pediátricos trasplantados de injerto renal entre los años 2004 y 2010, se evaluó la supervivencia del injerto a los 3 años de 95%, a los 5 años de 88%. En este estudio describieron en 8 pacientes (11.3%), la pérdida del injerto como la necesidad para iniciar una terapia de sustitución renal, De estos se diagnosticó glomeruloesclerosis focal y segmentaria como enfermedad de *novo*, solo 1 caso de recurrencia de enfermedad glomerular (glomerulonefritis membranoproliferativa), 1 paciente con pérdida de injerto por trombosis vascular y se encontró en 3 pacientes glomerulopatía crónica del trasplante. (48)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trasplante renal constituye actualmente el mejor tratamiento para pacientes con enfermedad crónica, en nuestro medio existe un mayor número de trasplantes de injerto renal, proveniente de donador vivo relacionado, y en una menor incidencia de donador cadavérico. Se sabe que la incidencia de rechazos es variable en nuestra población pediátrica, y no se cuenta con un registro de las biopsias percutáneas realizadas en los pacientes trasplantados renales, secundarias a rechazos.

El rechazo agudo es uno de los principales factores determinantes de los resultados del trasplante de órganos, condicionando su desarrollo a la aparición de disfunción crónica especialmente en trasplante renal, que constituye la causa principal del fracaso del injerto a largo plazo.

En base a todo lo descrito anteriormente nos hemos planteado la siguiente pregunta de investigación:

3.1 ¿Cuál es la prevalencia de lesiones histológicas en injertos renales de niños de la UMAE hospital de pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente?

5. JUSTIFICACION

MAGNITUD

En nuestro país existen pocos datos sobre la incidencia de la enfermedad renal crónica en la población pediátrica. La incidencia de la enfermedad renal en estado terminal es aproximadamente de 1 a 3 niños por millón de la población total.

En América latina la incidencia de enfermedad renal crónica (ERC), tiene un amplio rango 2.8 – 15.8 casos nuevos por millón de habitantes en menores de 15 años. En México no contamos con un registro único de enfermedades renales, por lo que se desconoce la verdadera prevalencia de la enfermedad renal crónica, aunque se estima que uno de cada 9 adultos padece de la enfermedad renal. Tomando en consideración que la proporción de niños con enfermedad renal crónica en etapa terminal en países desarrollados es de aproximadamente 20 a 25%, por lo que se puede deducir que existe en nuestro país de 3000 a 6000 niños con este problema.

Con los avances en las últimas décadas para la atención en los pacientes trasplantados, sobre todo con las terapias inmunosupresoras actuales se logra una supervivencia del injerto a 5 años de 90% y una vida media del injerto de 11 años.

Los eventos de disfunción de injerto en los pacientes trasplantados contribuyen de forma importante en la pérdida de los injertos renales debido a los rechazos presentados, esto se ha convertido en un problema de salud en la población debido a los altos costos que generan y que disminuyen la sobrevida de los pacientes. La realización de biopsias de injerto renal ha ido incrementándose en los últimos años para monitorizar la función del injerto pos-trasplante. La principal justificación para este procedimiento es el diagnóstico temprano, el cual es presumiblemente modificable en algunos de los casos. Los pacientes pediátricos, receptores de injerto renal, teóricamente cuentan con un riesgo incrementado para portar un rechazo subclínico, debido a que el riñón donante es de un mayor tamaño respecto a su nativo, lo que incrementa el grado de respuesta inmunológica.

La incidencia de rechazo agudo varía según el esquema de inmunosupresión que se utilice y la compatibilidad inmunológica entre el donante y el receptor, en nuestra población no contamos con la incidencia de rechazo, ni las causas de

disfunción de injerto presentadas en pediatría, han muy poco de esta información en la literatura, incluso a nivel mundial, lo que hace pertinente la búsqueda de la etiología principal de disfunción de injerto renal en niños, esta información solo puede ser obtenida mediante el instrumento de la biopsia percutánea, por lo tanto de los reportes histopatológicos reportados.

En la década de los 80 se producía rechazo agudo entre un 50 y un 60 % de los pacientes que recibían trasplantes; en la de los 90, en un 30 % en primeros trasplantes de donante cadáver, 27 % en donantes vivos y 37 % en segundos trasplantes.³ Actualmente, el rechazo agudo al injerto se presenta entre un 10 y un 15 % de los casos en la mayoría de los reportes, en población adulta, debido a que no se cuenta con esta información en población pediátrica, es imperativo que se realice un análisis estadístico de esta incidencia en niños.

En el periodo del 2000 a 2004 se evaluaron 208 biopsias de injerto renal en 197 trasplantes renales 31,8 % correspondieron a donantes vivos y el resto procedieron de donantes cadáveres. Se observó rechazo hiperagudo o agudo acelerado en 6 casos (3,1 %), sospechoso de rechazo en 15 casos (7,9 %), el rechazo agudo tipo 1 resultó ser el más frecuente, fue encontrado en 20 casos (10,5 %), se diagnosticaron 16 casos de rechazo agudo tipos 2 y 3 (8,3 %), todos los pacientes del tipo 3 perdieron la función del injerto, la nefropatía crónica esclerosante se vio en 42 casos (22,1 %). También se analizaron cambios no considerados por rechazo donde la necrosis tubular aguda fue la más frecuente y se encontró en 71 pacientes para un 37,5 %. En 42 biopsias (22,1 %) se encontraron signos histológicos de nefropatía crónica del injerto, la mayor parte 11,1 % moderada y 8,9 % severa. Otros cambios no debidos al rechazo encontrados fueron: Cambios inespecíficos 12 (6,3 %), necrosis cortical 10 (5,2 %), Necrosis tubular aguda 71 (37,5 %), Nefritis aguda intersticial 8 (4,2 %), nefrotoxicidad por inhibidores de calcineruina 13 (6,8 %), glomeruloesclerosis focal y segmentaria 5 (2,6 %), Enfermedad glomerular recurrente 1 (0,5 %), glomerulopatía de *novo* 1 (0,5 %) (23)

La biopsia en el injerto renal constituye un reconocido método diagnóstico (la regla de oro) para la evaluación, manejo y seguimiento clínico de la disfunción de injerto, así como para la definición del pronóstico basado en la interpretación objetiva

de las diferentes alteraciones. Por lo que se propone este trabajo, para identificar los resultados histopatológicos de la biopsia del injerto renal con el objetivo de mostrar la incidencia de los diferentes procesos patológicos en nuestro medio, la frecuencia con la que aparece el rechazo al injerto renal, la frecuencia de ocurrencia de nefropatía crónica en estos pacientes con trasplantes y describir las alteraciones no relacionadas al rechazo que aparecen en las biopsias de niños de riñón trasplantado realizadas.

TRASCENDENCIA

Mejor entendimiento de la disfunción de injertos renales en la edad pediátrica e inicio de un registro de biopsias percutáneas de injerto renal con la finalidad de dar pie a futuros estudios de investigación en nuestra población pediátrica en salud y optimización de recursos humanos y materiales.

Los Registros de Biopsias de injerto renal de los diferentes países son muy valiosos ya que permiten conocer la situación de las patologías que afectan a dicho tejido en cada región y el estudio epidemiológico comparativo de patologías renales entre países o áreas geográficas del mundo, en UMAE hospital de pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente no se cuenta tal registro por lo tanto, la realización de este trabajo de investigación ofrece la obtención del registro epidemiológico de las patologías renales que están afectando a los injertos en la población pediátrica.

El trasplante renal constituye en este momento la mejor alternativa terapéutica para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal. El injerto renal proveniente de donante vivo ha demostrado tener mejor sobrevida a largo plazo que el de origen cadavérico. La disfunción post-trasplante, ha demostrado ser un factor adverso en el pronóstico a largo plazo. El objetivo de este trabajo será identificar los hallazgos histopatológicos encontrados en las biopsias de injerto renal en niños, traspolándolos a la etiología de disfunción de injerto en nuestra población, lo que nos permitirá identificar la principal causa de pérdida de injertos renales o la disminución de su sobrevida. Proporcionándonos de este modo información necesaria para

prevenir dichos hallazgos e incrementar la funcionalidad del injerto renal y la sobrevida de los niños.

La biopsia renal es un estudio indispensable en el estudio de las patologías renales, pero es necesario tener criterios bien definidos, acerca de sus indicaciones para que tenga rentabilidad diagnóstica, ayude a establecer el pronóstico y contribuya a modificar el tratamiento. En nuestro país, aun no se ha desarrollado en consenso sobre las situaciones clínicas en las que sería recomendable realizar una biopsia diagnóstica, ni sobre cómo mejorar en la práctica clínica el uso de biopsias de protocolo en niños, por lo que este estudio ofrecerá una serie de resultados y diagnósticos histopatológicos que nos apoyen a la realización de los mismas.

FACTIBILIDAD

En UMAE hospital de pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente se cuenta con el servicio de Nefrología pediátrica y con la unidad de trasplantes capaz de atender pacientes que han sido receptores de injerto renal, así como servicio de patología con personal médico capacitado para el análisis e interpretación de biopsias renales y acceso a los resultados de las biopsias ya realizadas.

El trasplante renal dejó de ser una técnica experimental para convertirse en una rutina asistencial, la cual se realiza en nuestra población pediátrica, en esta institución, ya que es un centro de concentración de tercer nivel de atención, en el que se realiza trasplante renal de donador vivo y de muerte encefálica, que supone la mejor esperanza de vida existente para los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal y hoy en día se considera el tratamiento de elección, por lo tanto se cuenta con los recursos materiales y físicos para realizar el trasplante renal, así como para tratar las comorbilidades presentadas, posterior a ello, además contamos con los datos de laboratorio y expediente clínico para poder obtener la información necesaria, este hecho por lo tanto hace factible la realización de este estudio de investigación.

Un Registro de Biopsias Renales es un camino para realizar investigación epidemiológica y clínico-patológica y es la base para desarrollar programas de

prevención, de diagnóstico precoz y tratamiento, orientados a disminuir el riesgo de progresión de los pacientes hacia una enfermedad renal en estadio terminal. En nuestro centro no se cuenta con un registro de biopsias de injerto renal.

VULNERABILIDAD

Actualmente aunque se estima la prevalencia de los rechazos y otras causas de disfunción de injerto renal, sin embargo no existen registros de biopsias de los mismos en nuestra población.

De acuerdo a las cifras reportadas por parte del Centro Nacional de Trasplantes en México (CENATRA), en el año 2012 el Hospital de Pediatría de CMNO fue el décimo lugar en la lista de establecimientos con más actividad en trasplante de donador vivo y cadavérico, por lo que nuestro hospital es considerado como uno de los de mayor actividad en cuanto a trasplante renal en pacientes pediátricos.

Existen muestras de tejido de injerto renal que no son factibles o son insuficientes para su valoración, motivo por el cual no es posible la identificación del diagnóstico histopatológico, lo que nos confiere dificultades al momento de la realización del diagnóstico clínico de la disfunción del injerto.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de lesiones histológicas en injertos renales en los niños trasplantados renales de la UMAE Hospital de Pediatría en un periodo del 1º de junio 2009 al 1 de Junio del 2014.

6.2 OBJETIVOS PARTICULARES

1. Identificar la frecuencia de rechazos y su clasificación en los pacientes trasplantados renales.
2. Determinar las indicaciones de biopsia de injerto renal en los pacientes incluidos en nuestro estudio.
3. Describir las principales lesiones histológicas glomerulares, tubulares, intersticiales no inmunológicas en nuestra población.
4. Relacionar la función del injerto con los hallazgos histológicos de la biopsia de injerto renal.
5. Identificar la frecuencia de disfunción de injerto renal secundaria a toxicidad por inhibidores de calcineurina.
6. Establecer la prevalencia con la que se presenta la glomerulopatía crónica del trasplante en nuestra población pediátrica.

7. HIPOTESIS

Sin hipótesis.

8. MATERIALES Y METODOS

α) DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio de tipo descriptivo retrospectivo.

β) UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes pos trasplantados renales que fueron sometidos a la toma de biopsia percutánea de injerto renal de la UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.

γ) LUGAR DE REALIZACION

Unidad de trasplantes, Servicio de Nefrología Pediátrica, UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

δ) TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todos los pacientes trasplantados renales de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional de Occidente en el Instituto Mexicano del Seguro social a los cuales les fue realizada una toma de biopsia percutánea de injerto renal en el periodo comprendido del 1º de Junio 2009 al 1º de Junio del 2014.

ε) CRITERIOS DE SELECCIÓN

1. CRITERIOS DE INCLUSION

- Todos los pacientes pediátricos (de 0 a 16 años de edad) con injerto renal trasplantados renales en la UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, a los cuales les fue realizada una toma de biopsia de injerto renal en el periodo comprendido del 1º de Junio del 2009 al 1º de Junio del 2014.
- Biopsia renal con muestra adecuada para su valoración, que incluya 7 o más glomérulos.

1. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con muestra de biopsia de injerto renal insuficiente con una cantidad menor a 7 glomérulos.
- Expedientes incompletos.

2. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no se logren localizar al ser ya dados de alta por edad de esta institución.
- Pacientes no vigentes en el sistema administrativo de la UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social al momento de la investigación.

φ) DEFINICION DE LAS VARIABLES

- **Variable dependiente:** Lesiones histológicas encontradas en biopsias de injerto renal tomadas en niños (de 0 a 16 años de edad) trasplantados en la UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.

- **Variable independiente:** edad, sexo, etiología de la ERC, Fecha del trasplante, cantidad de trasplantes, grupo y Rh del donador y del receptor, compatibilidad, inducción, esquema de inmunosupresión actual e inicial, creatinina basal y actual, programa de sustitución renal pre-trasplante.

γ) OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
Edad cronológica al momento de la biopsia	Tiempo que va desde el nacimiento hasta la edad actual de una persona.	Cuantitativa	Ordinal continua	Años/Meses
Sexo	Condición orgánica, asignación femenina o masculina de acuerdo a sus órganos de reproducción y a los gametos que produce.	Cualitativa	Nominal dicotomica	Femenino/Masculino
Etiología de la ERC	Causa de la falla renal	Cualitativo	Nominal	1) Uropatía o Malformación del Tracto Urinario 2) GEFYS 3) GM MP 4) GM M 5) SHU 6) enfermedad quística 7) Tubulopatía 8) Enfermedad Inmunológica o sistémica 9) nefropatía hereditaria 10) Otras 11) No determinada.
Programa dialítico pretrasplante	Modalidad de tratamiento dialítico previo al trasplante	Cualitativa	Nominal	1) Hemodiálisis 2) DPA 3) DPCA 4) anticipado

DATOS GENERALES

BIOPSIA				
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
Indicación de biopsia de injerto renal.	Indicación médica por la cual se lleva a cabo el procedimiento de biopsia renal.	Cualitativa	Ordinal	1) Retardo en la función del injerto 2) Rechazo agudo 3) Disfunción de injerto 4) Sospecha de infección por virus BK 5) Pb toxicidad por ICN 6) Nefropatía crónica 7) Glomerulonefritis de <i>novo</i> 8) Recidiva de la enfermedad 9) Otras
Resultado de biopsia de injerto renal	Reporte histopatológico de la biopsia de injerto renal posterior a tratamiento de rechazo según clasificación de Banff	Cualitativa	Nominal	1) Rechazo Limítrofe 2) IA 3) IB 4) IIA 5) II 6) III 7) Rechazo humoral agudo o activo 8) Rechazo humoral crónico 9) Rechazo humoral crónico y activo 10) Rechazo mixto celular y humoral 11) Glomerulopatía crónica del trasplante
Proteinuria	Miligramos por metro cuadrado por hora (mg/m ² Sc/h)	Cuantitativa continua	Ordinal	1) Proteinuria normal < 4mg/Kg/h 2) Proteinuria en rango significativo > 4mg/m ² sc/h a 39 mg/m ² sc/h 3) Proteinuria en rango nefrótico >40 mg/m ² sc/h
Hematuria	Mayor de 5 Eritrocitos por campo en el examen general de orina	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	1) Sí 2) No
Realización de C4d	Determinación de C4d en tejido de biopsia de injerto renal	Cualitativa	Nominal dicotómica	1) Si 2) No

DATOS DEL TRASPLANTE RENAL				
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
Fecha de trasplante renal	Día, mes y año de la realización del trasplante de injerto renal, transcurridos hasta el momento de la biopsia	Cuantitativa	Ordinal	Meses /Años
Cantidad de trasplantes renales	Número de trasplantes renales recibidos	Cuantitativa	Ordinal	1) Uno 2) Dos
Fuente de donación	De quien proviene el injerto renal	Cualitativa	Nominal	1) DVR padre 2) DVR madre 3) DVR hermano 4) DVR tíos 5) DVR otros 6) DVNR 7) DMC
Grupo y Rh del receptor	Grupo sanguíneo del paciente	Cualitativa	Nominal	1) A+ 2) A- 3) B+ 4) B- 5) AB+ 6) AB- 7) O+ 8) O- 9) Se desconoce
Grupo y Rh del donador	Grupo sanguíneo del paciente	Cualitativa	Nominal	1) A+ 2) A- 3) B+ 4) B- 5) AB+ 6) AB- 7) O+ 8) O- 9) Se desconoce
compatibilidad	Antígenos leucocitarios humanos que comparten receptor y donador	Cualitativa	Nominal	1) No comparten ningún antígeno 2) Comparten 1-2 antígenos 3) Comparten 3 antígenos 4) Comparten 1 haplotipo completo 5) Comparten 2 haplotipos completos. 6) No tiene HLA

Inducción	Aplicación de medicamentos inmunosupresores previo y durante el trasplante	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1) Basiliximab 2) Daclizumab 3) Timoglobulina 4) No recibió
Esquema inicial de inmunosupresión	Medicamentos inmunosupresores posterior al trasplante	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1) PDN,MMF, Tacrolimus 2) PDN, MMF, CSA 3) PDN, AZA, Tacrolimus 4) PDN, AZA, CSA
Esquema inmunosupresor actual	Grupo de medicamentos inmunosupresores utilizado al momento del rechazo	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1) PDN, MMF, Tacrolimus 2) PDN, MMF, SRL 3) PDN, MMF, CSA 4) PDN, AZA, Tacrolimus 5) PDN, AZA, SRL 6) PDN, AZA, CSA 7) PDN, MMF, Tacrolimus, SRL
Cr basal	Nivel sérico de creatinina al egreso pos trasplante	Cuantitativa	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1) <1 mg/dl 2) 1-1.5 mg/dl 3) 1.6-2.5 mg/dl 4) >2.5 mg/dl
Cr actual	Nivel sérico de creatinina al momento de realización de biopsia	Cuantitativa	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1) <1 mg/dl 2) 1-1.5 mg/dl 3) 1.6-2.5 mg/dl 4) >2.5 mg/dl

h) METODOLOGIA PARA LA RECOLECCION Y ANALISIS DE LA INFORMACION

1. La población de estudio fueron los pacientes pediátricos trasplantados de riñón de la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, con diagnóstico de disfunción de injerto y se incluyeron a todos los pacientes de 0 a 16 años de edad a quienes se les realizó biopsia de injerto renal percutánea durante el periodo del 1º de Junio de 2009 al 1º de Junio de 2014 y cuyos especímenes fueron enviados a la unidad de patología de nuestro hospital.
2. Se revisaron expedientes clínicos y base de datos de la unidad de patología.
3. Una vez obtenidos los datos fueron capturados en Excel en una hoja de captura de datos (ver anexo 1) para un mejor control de los mismos.
3. Finalmente se realizó un análisis estadístico y reporte de los resultados.

i) ANALISIS ESTADISTICO

La captura de la información se realizó en el anexo 1, en el que incluyen datos generales y antecedentes de cada uno de los pacientes obtenidos del expediente clínico de papel y electrónico programas VISTA ® y SICEH ®.

Se realizó el análisis de datos apoyados en el programa estadístico SPSS versión 21.0® mediante el cual se obtuvieron frecuencias, medias, medianas, porcentajes, valores máximos, valores mínimos.

-Para variables cualitativas frecuencias y porcentajes

-Para variables cuantitativas: de acuerdo a la curva de distribución:

- Curva simétrica de datos numérico: medias y desviación estándar
- Curva no simétrica: medianas y rangos

-Se realizó una base de datos electrónica en el programa de Excel ®

-Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 21.0 ® para Windows®

-Se utilizaron cuadros y gráficos en PowerPoint® para representar resultados a través de tablas y gráficos.

j) RECURSOS

1. Recursos Humanos

Investigador: MCP Mónica Sánchez Cuevas.

Actividad: Recolección, captura de la información, análisis y redacción de resultados

Tiempo: 8 horas a la semana

Investigador asociado. Dra. Soledad Zarate Ramírez

Actividad: Asesoría en la captura y en el proceso de captura de la información. Apoyo en análisis y redacción de resultados

Tiempo: 5 horas a la semana

Investigador asociado. Dra. Aracely Cisneros Villaseñor

Actividad: Asesoría en trasplantes de injerto renal.

Tiempo: 2 horas a la semana

Investigador asociado: Dra. Arisbeth Villanueva Pérez

Actividad: Asesoría y apoyo en el diagnóstico y proceso de la información de alteraciones histológicas.

Tiempo: 2 horas a la semana

2. Recursos materiales

Para la realización del trabajo de investigación se utilizaron las siguientes herramientas:

- Internet Inalámbrico las 24 horas del día.
- Hojas de formato de recopilación de datos de pacientes trasplantados de UMAE Hospital de pediatría, a los cuales se les realizó toma de biopsia de injerto renal, en el Centro Médico Nacional de Occidente.

- Programa Excel 2007 para captura de la base de datos y registro de los pacientes de 0 a 16 años de edad a quienes se les realizó biopsia de injerto renal percutánea durante el periodo del 1º de Junio de 2009 al 1º de Junio de 2014, en UMAE hospital de pediatría, en el Centro Médico Nacional de Occidente.
- Computadora Hp con procesador Intel Centrino Duo, sistema operativo Windows 7.
- Material de papelería: plumas, lápices, marca texto, corrector, engrapadora, perforadora.
- Hojas blancas.
- Calculadora.
- Libretas para bitácora y apuntes.

3. Recursos Financieros

En base a los recursos materiales se requerirán los siguientes recursos financieros:

MATERIAL	COSTO
Computadora Laptop	\$ 5,000
Internet Inalámbrico	\$ 0
Programa Excel 2007	\$ 0
Hojas de formato de recopilación de datos	\$ 60
Bolígrafos	\$ 15
Marca textos	\$ 30
Corrector	\$ 30
Calculadora	\$ 50
Libreta de apuntes	\$ 30

Bitácora	\$30
TOTAL	\$ 5,245

k) VALIDACION DE DATOS

Los datos se registraran en el formato diseñado *ex profeso* para el estudio (véase Anexo 1) y posteriormente se capturaran en una base de datos realizada en el programa Excel® de Windows.

l) LIMITACIONES Y SESGOS

Existen las limitaciones inherentes al diseño del estudio descriptivo.

m) CONSIDERACIONES ETICAS

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, Título II, Capítulo I, Artículo 17, Sesión 1; ésta investigación empleará técnicas y métodos de investigación retrospectivos, sin ninguna intervención o modificación intencionada de las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio por lo que no requiere de consentimiento informado.

El estudio adopta los principios internacionales en investigación establecidos en la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989.

n) 8.5 CALENDARIO DE ACTIVIDADES

2014-2015	Mar	Abril	Mayo	Junio	Julio	Ago	Sep	Ene	Feb
Revisión bibliográfica	R	R	R	R	R	R	R		
Formulación de protocolo		R	R	R	R	R	R		
Presentación de protocolo								R	
Recolección de datos								R	
Procesamiento de datos								R	
Análisis de datos								R	
Elaboración de informe									R
Presentación de informe									R
Presentación pública									R

R: realizado

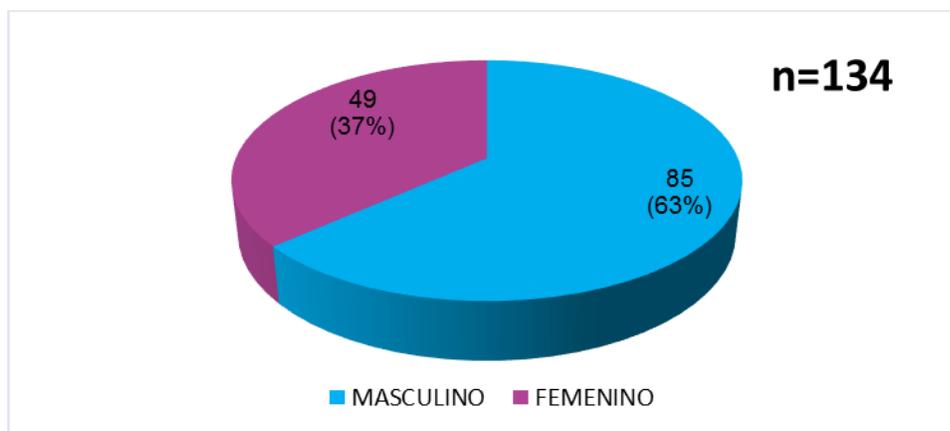
P: pendiente

9. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio comprendido del 1ero de Junio del 2009 al 1ero de junio del 2014, se revisaron los resultados de 256 biopsias de injertos renales, realizadas en la UMAE, Hospital de Pediatría de CMNO, IMSS. De éstas, fueron seleccionadas 237 que cumplieron con los criterios de inclusión que corresponden a 134 pacientes.

Encontramos una distribución por género, en su mayoría masculino en un 85(63%) y solo 49(37%) del género femenino.

Grafica 1. Distribución de la población según el género.



Grafica 2. Edad al trasplante renal.

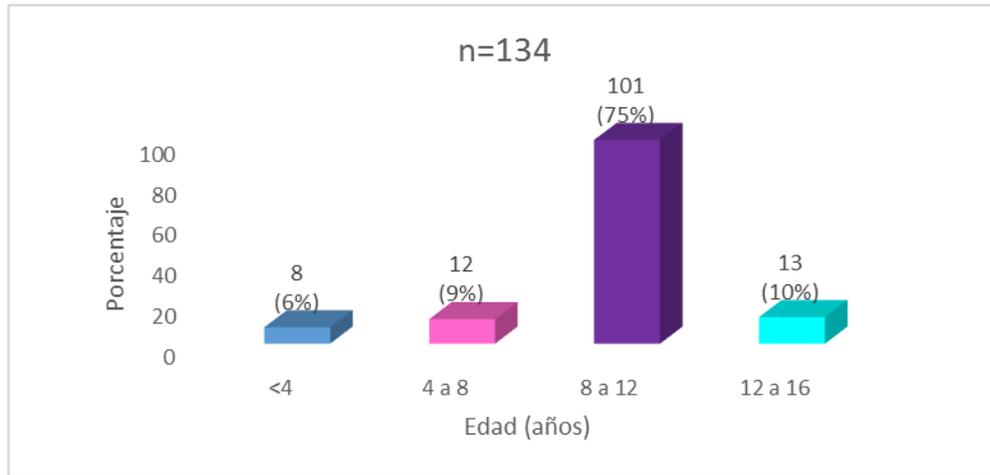


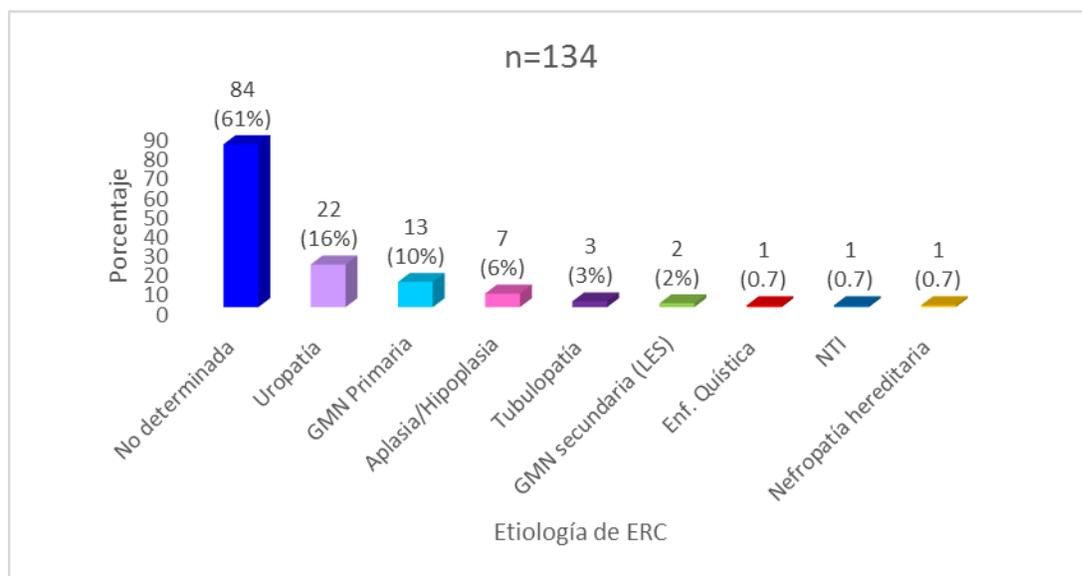
Tabla 1. Edad al trasplante

Edad	N= 134
Media	11 a 8 m
Mediana	12 a
Mínimo	1 a 11m
Máximo	15 a 11m

a: años, m: meses

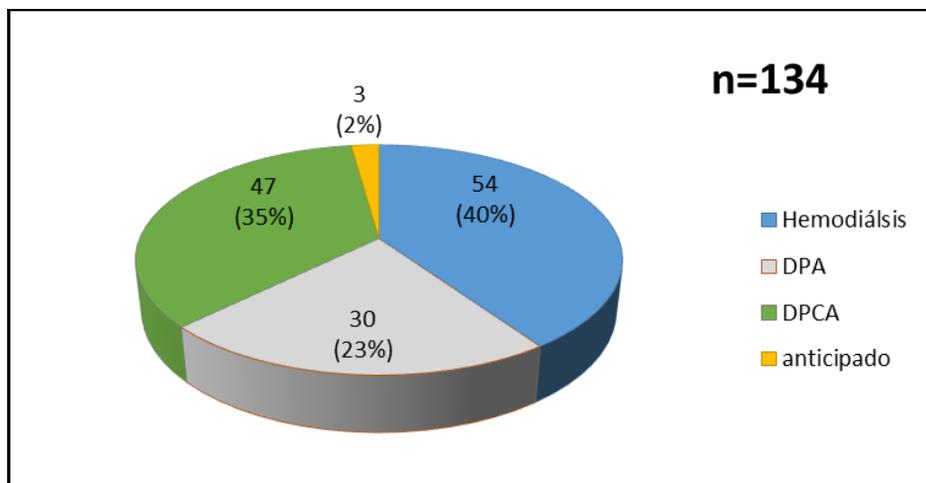
La edad de los pacientes al momento del trasplante renal se encontró que la mayoría de los pacientes se trasplanta en el rango de edad de 8 a 12 años, en un (75%), seguido de mayores de 12 años en un 13 (10%), en el rango de 4 a 8 años en un 12(9%) y por ultimo 8 pacientes menor de 4 años de edad (6%). (Grafica 2). Encontramos una edad mínima de 1 año 11 meses de edad, una edad máxima de 15 años 11 meses de edad. (Tabla 1).

Grafica 3. Etiología de la ERC



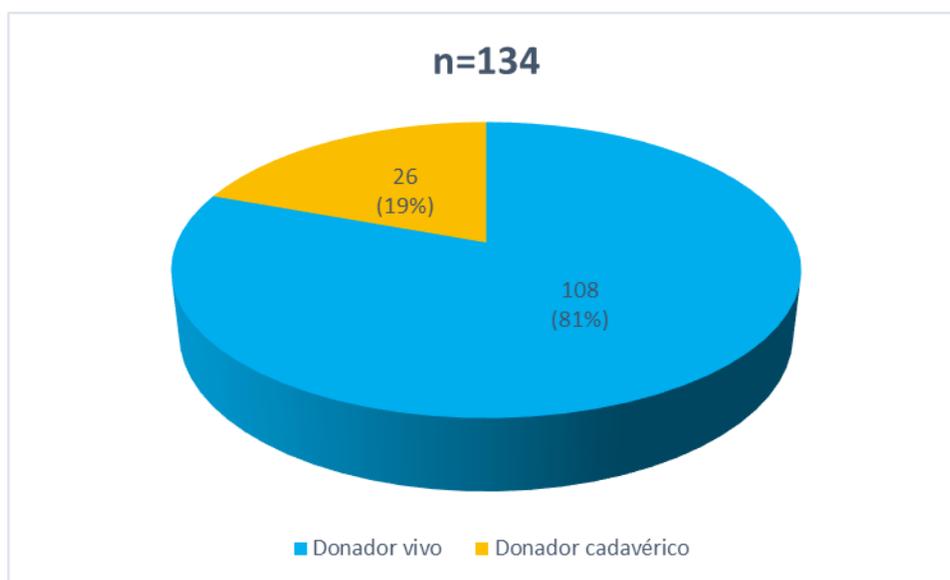
De los 134 pacientes analizados en nuestro estudio se evaluó la etiología de la ERC, detectando en la mayoría de los pacientes, un 61% es decir 84 de ellos, no se logró determinar la etiología durante su evaluación. De las etiologías que si se lograron determinar, la causa principal de ERC corresponde a las uropatías en un 16% (22) del total de la muestra, seguida por Glomerulonefritis 10%(13), en las que se encontraban Glomérulo esclerosis focal y segmentaria y Glomerulonefritis Membranoproliferativa. En un 6% (7) encontramos agenesia e Hipoplasia renal, NTI en un paciente (0.7%). Como causa de ERC por una tubulopatía la encontramos en un 2.2% (3), la etiología de enfermedades inmunológicas sistémicas correspondió a nefritis lúpica en 2%(2). La nefropatía hereditaria (síndrome de Alport), en 1 paciente (0.7%) al igual que la enfermedad poliquística en un paciente 0.7% (Grafica 3)

Grafica 4. Modalidad de terapia de sustitución renal previo al trasplante.

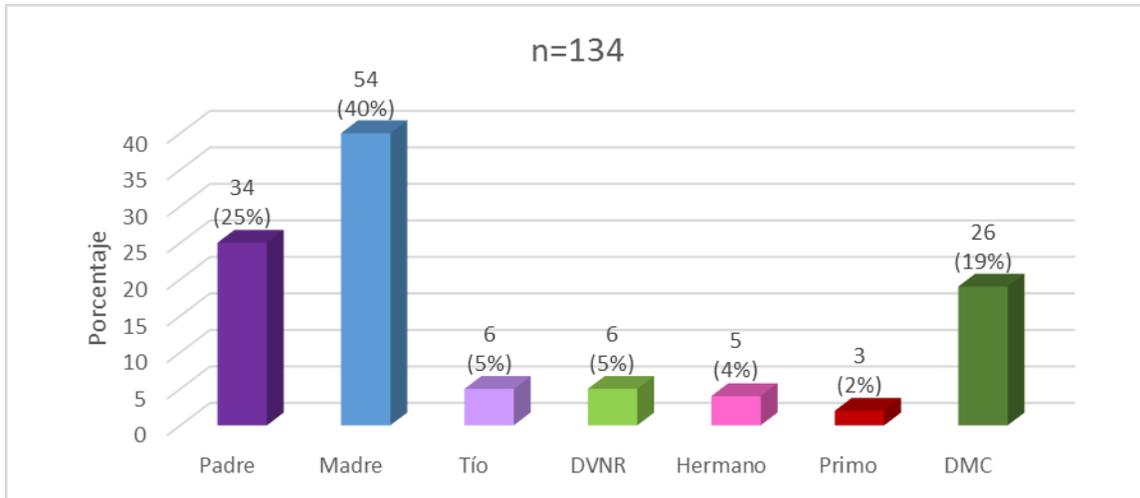


Los resultados obtenidos muestran que de los 134 pacientes, el antecedente de la terapia sustitutiva recibida antes del trasplante corresponde en su mayoría a terapia de hemodiálisis 54 (40%) y en terapia de diálisis peritoneal 77 pacientes (57.4%), correspondiendo a la modalidad DPCA 47 (35%) y DPA 30 (23%). Solo en 3(2%) pacientes se realizó trasplante renal anticipado. (Grafica 4)

Grafica 5. Fuente de donación.

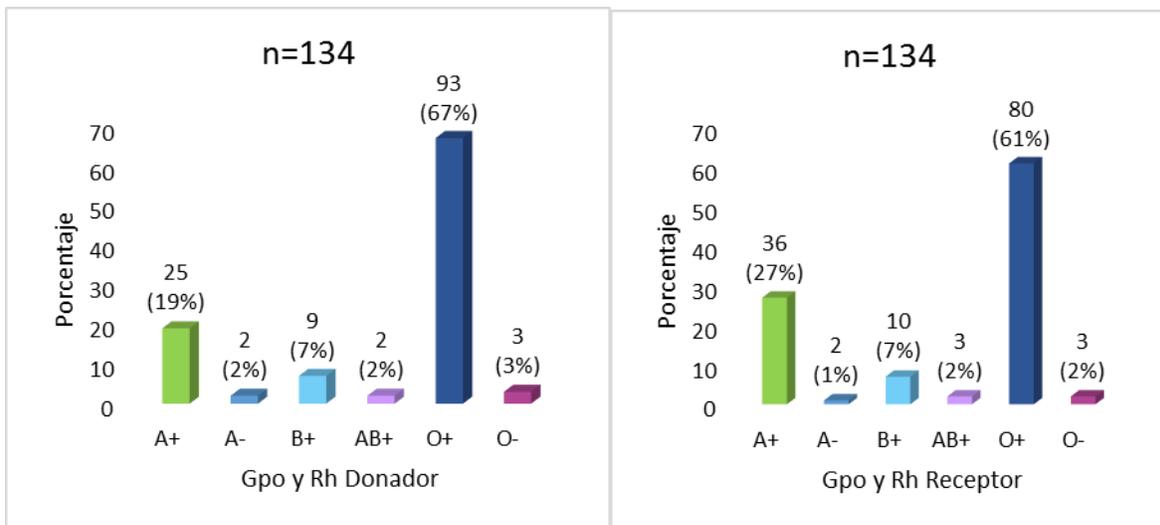


Grafica 6. Fuente de donación de acuerdo a parentesco.



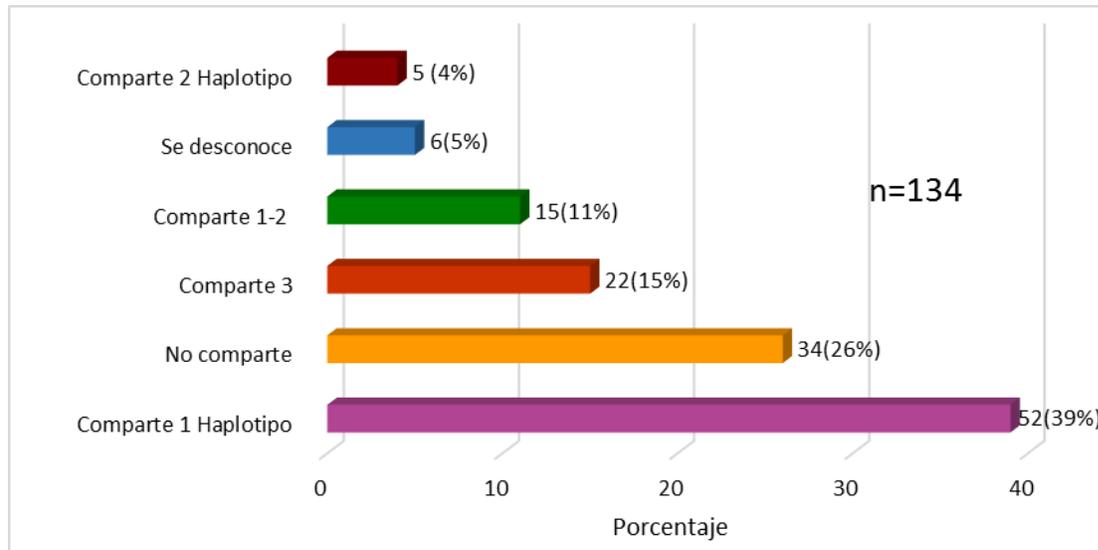
La mayoría de nuestra población estudiada recibe órganos para trasplante renal de una fuente de donadores vivos 108 (81%), siendo quienes más donan los padres 87 (65%) y en su mayoría la madre 54 (40%), seguido de Tíos 6(5%), hermanos 5(4%) y primos 3(2%). La fuente de donación cadavérica se encontró en un 26 (19%). (Grafica 5 y 6)

Grafica 7. Grupo y Rh del donador y del receptor.



El grupo y Rh de los receptores en mayor predominancia es O+ 61% (80), seguido del A+ 27% (36), B+ 7% (10), AB+ 2% (3), O- 2% (3), A- 1% (3). Del donador el grupo sanguíneo más predominante es O+ 67% (93), seguido del A+ 19% (25), B+ 7% (9), AB+ 2% (2), O- 3% (3), A- 2% (2). (Grafica 7)

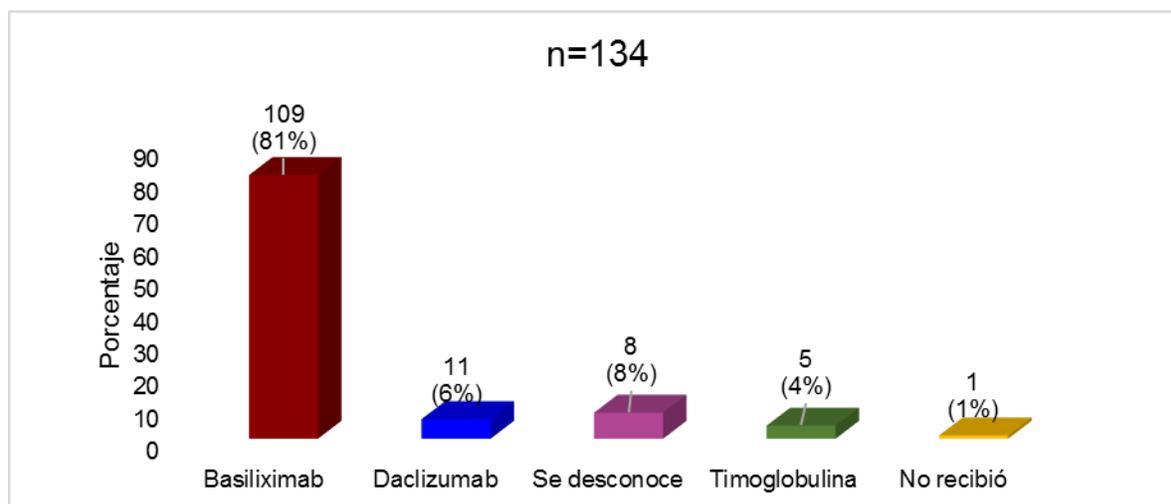
Grafica 8. Compatibilidad de HLA entre donante y receptor.



Se encontró en nuestra población que en la mayoría de los receptores de trasplante renal presentan una compatibilidad de un haplotipo en un 39% (52), seguido de 34 (26%) que no comparten antígenos, solo 5 (4%) compartían 2 haplotipos, en un 15 (11%) comparten 1 o 2 antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad, en un 22 (15%) comparten 3 antígenos. En los pacientes en los cuales se desconocía el HLA, se debió a que por ser un estudio retrospectivo no se encontraban dichos datos en el expediente, en otros no se encontraron los datos por ser trasplantados en otra unidad o de donantes cadavéricos donde no se determinó el HLA, en un 6(5%). (Grafica 8)

De los 134 pacientes que conforman nuestro universo de estudio, se encontró que en solo 1 de ellos, se trataba de un segundo trasplante de injerto renal.

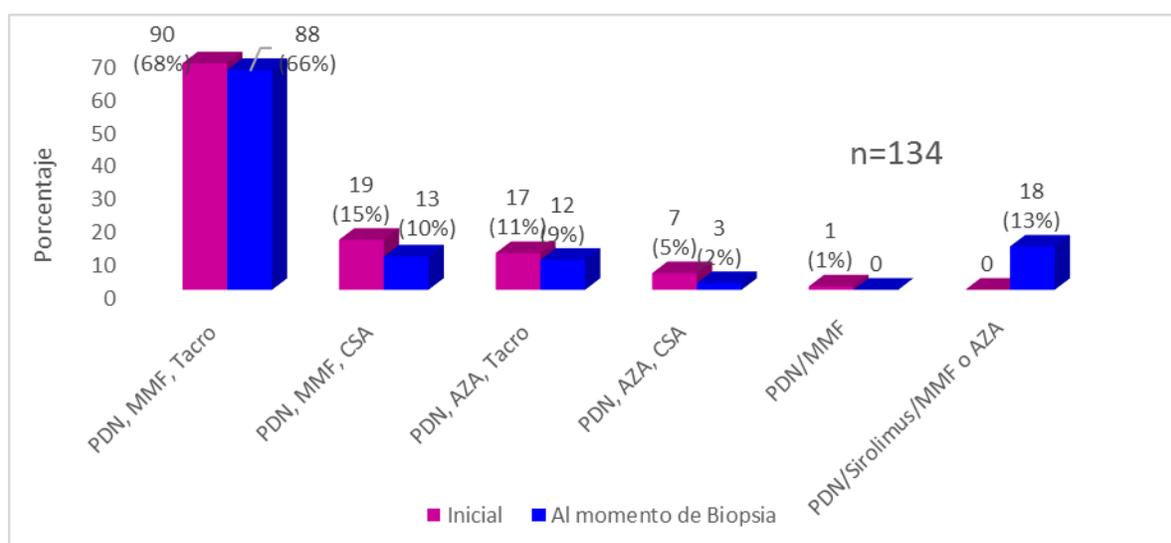
Grafica 9. Esquema de Inducción.



Se han utilizado diversos inmunosupresores como métodos de inducción al trasplante, en nuestra institución, en los últimos 5 años se administra en mayor medida Basiliximab, en un 81% (109), seguido por Daclizumab en un 6% (11), seguido por Timoglobulina en un 4% (5). Solo 1(1%) paciente no recibió inducción debido a que fue trasplantado en otra institución y en un 8% (8) se desconoce. (Grafica 9)

TERAPIA DE INMUNOSUPRESION

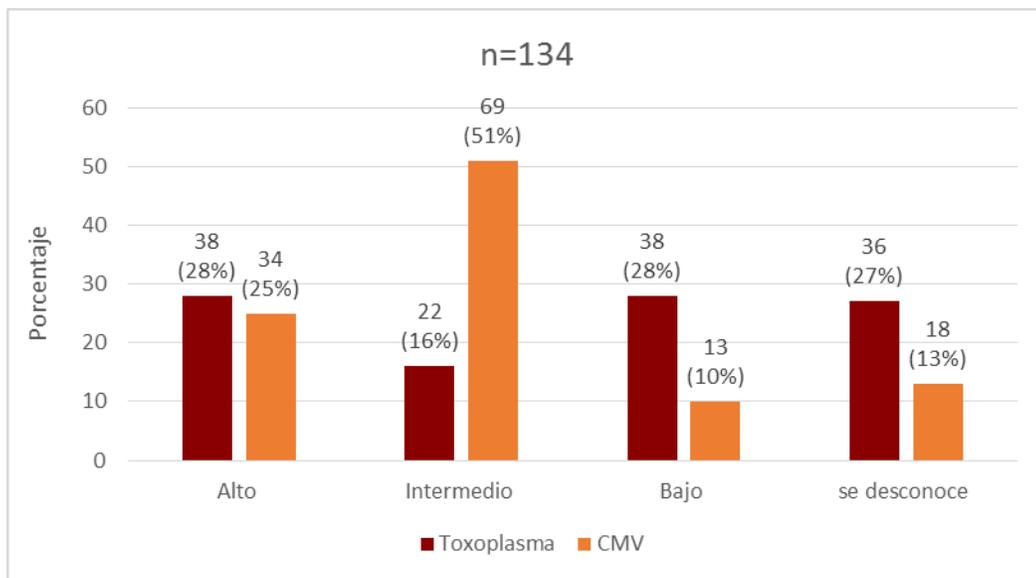
Grafica 10. Terapia de inmunosupresión.



PDN: Prednisona, MMF: ácido micofenolico, Tacro: Tacrolimus, AZA: Azatioprina, CSA: ciclosporina.

La terapia de inmunosupresión más empleada en nuestra institución es la combinación de Prednisona, ácido Micofenólico y Tacrolimus, en el postrasplante inmediato en un 68%(90), como segunda opción terapéutica de manera inicial se emplea Prednisona, MMF y ciclosporina, en 15% (19), seguida por PDN,AZA y Tacrolimus en un 11% (17), seguida por PDN,AZA y CSA en un 5% (7) y el otro corresponde a terapia doble en un 1% (1) (esteroide más AZA o MMF). La terapia de inmunosupresión de mantenimiento más empleada en nuestra institución es la combinación de Prednisona, ácido Micofenólico y Tacrolimus, 66%(88), como segunda opción terapéutica de mantenimiento corresponde al que describimos como otro, que se refiere a la combinación de Sirolimus y Prednisona mas AZA o MMF en un 13% (18), seguido de Prednisona, MMF y ciclosporina, en 9% (13), seguida por PDN,AZA y Tacrolimus en un 9% (12), seguida por PDN,AZA y CSA en un 2% (3). (Grafica 10)

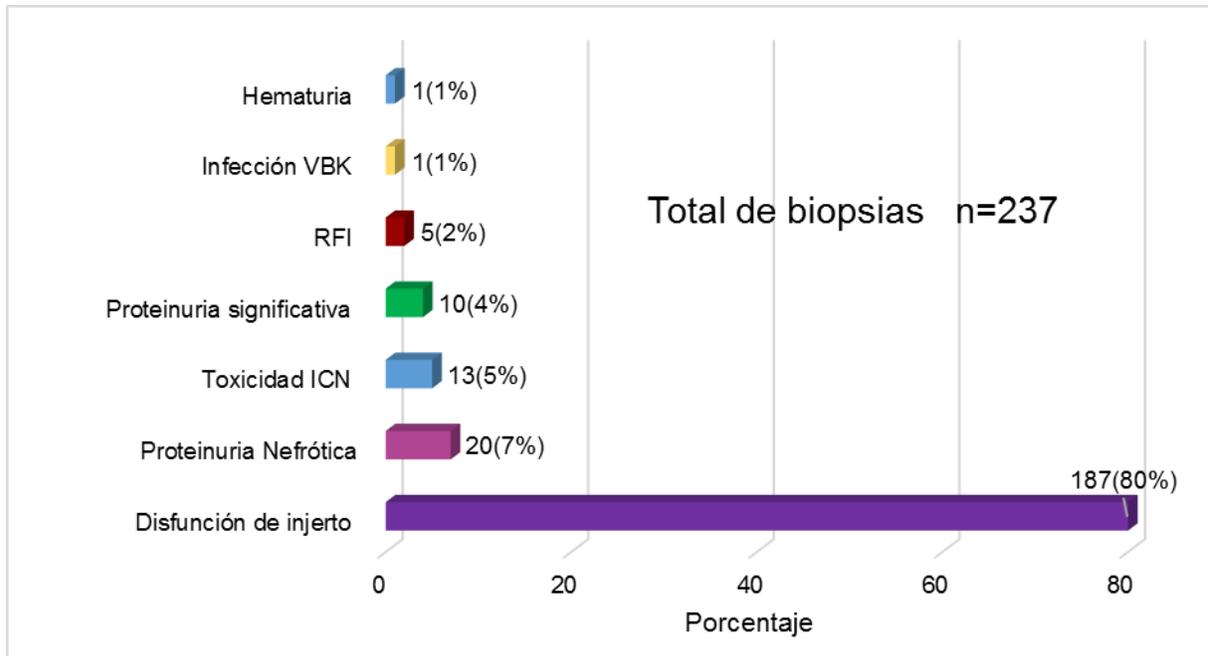
Grafica 11. Riesgo para Toxoplasma y Citomegalovirus.



En nuestro estudio encontramos que para Toxoplasma lo más frecuente es que los pacientes se encuentren en riesgo bajo y alto ambos en similar porcentaje, en un 38(28%). En cuanto a CMV se refiere, en nuestra evaluación se reportó una mayor frecuencia de pacientes en riesgo intermedio para citomegalovirus, 69 (51%) y los de alto riesgo corresponden a 25% (34), con una seronegatividad en 13(10%) (Grafica 11)

INDICACIONES PARA LA REALIZACION DE LA BIOPSIA

Grafica 12. Indicación de toma de biopsia de injerto renal.

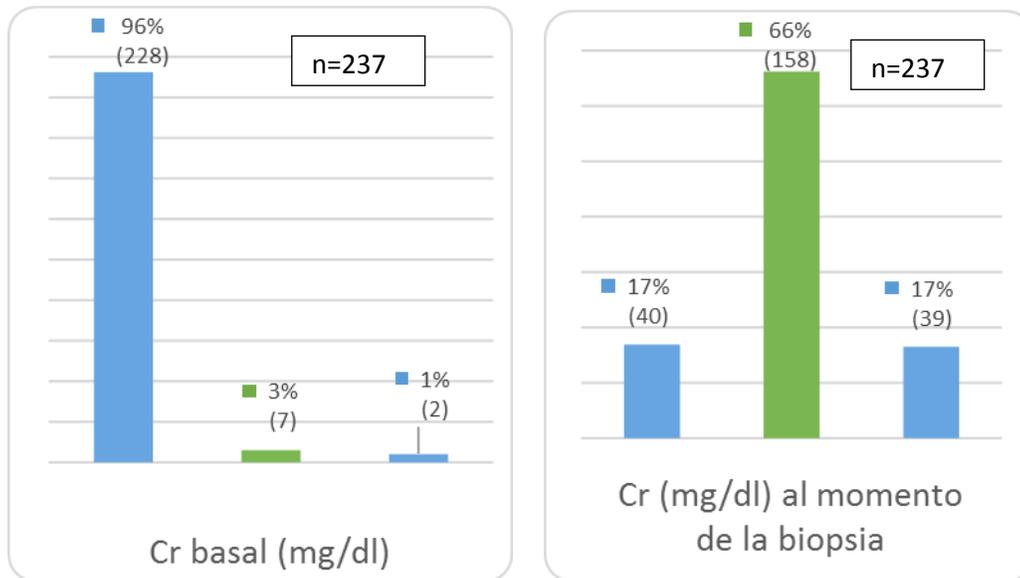


VBK: virus BK, ICN: inhibidores de calcineurina, RFI: retardo en la función del injerto.

En el presente estudio la indicación más frecuente para realizar una biopsia de injerto renal es la disfunción del mismo en un 187 (80%), seguida por proteinuria en rango nefrótico 7% (20), como tercera indicación la sospecha de toxicidad por inhibidores de calcineurina 5%(13), en cuarto lugar la proteinuria significativa en 10 (4%), seguida por retardo en la función del injerto 5(2%) y hematuria 1% (1) (Grafica 12)

Dentro de la disfunción de injerto, además de la elevación de la creatinina, los pacientes presentaban otra sintomatología previo a la realización de la biopsia de injerto renal, como es la presencia de fiebre solo en 5 (0.4%), al igual que el aumento de la consistencia del injerto, hipertensión secundaria solo en 7 (3%) y edema en 9 (3.8%). Cabe mencionar que 6 pacientes con proteinuria en rango nefrótico y 3 pacientes con proteinuria significativa presentaron además disfunción de injerto renal.

Grafica 13. Valores de Creatinina basal y al momento de la realización de la biopsia de injerto renal.

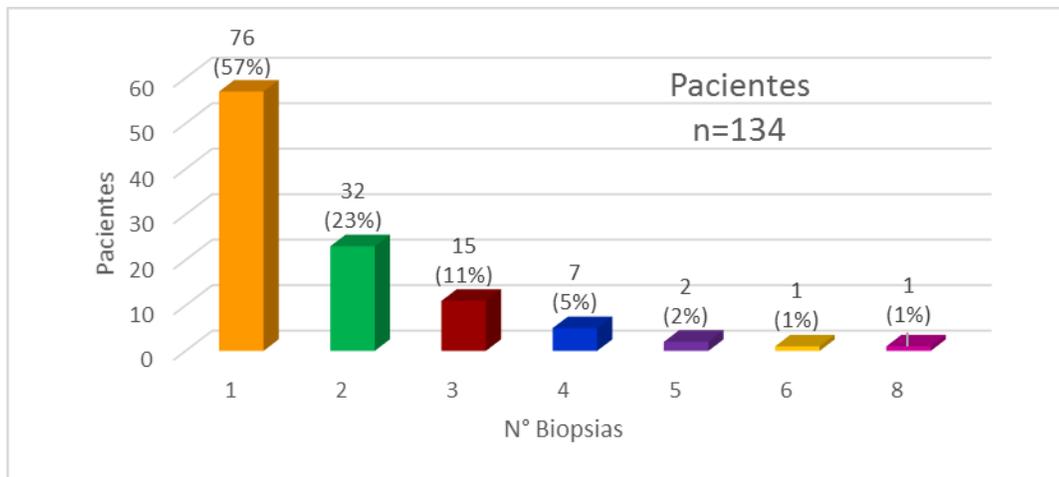


Posterior a la realización de trasplante, la mayoría de los pacientes, se egresaron con una creatinina basal menor a 1 mg/dL, 96% (228). En solo 3% (7) la creatinina se encontraba entre 1 y 2.5 y un injerto no funcional con creatinina >2.5 mg/dL en un 1% (2). Una media de 0.8 y una mediana de 0.7 con un mínimo de 0.1 y un máximo de 9.8. Al momento de la realización de la biopsia percutánea de injerto renal, la mayor parte de los pacientes se encontraban con una creatinina en un rango entre 1-2.5 mg/dL, 66% (158). Una media de 2.1 y una mediana de 1.5 con un mínimo de 0.4 y un máximo de 10. Solo 39 pacientes se encontraron con una elevación de creatinina en un nivel mayor a 2.5 mg/dL, 17%(39), incluso llegando a necesitar la realización de terapia dialítica y en un 17% (40) con creatininas menores de 1 mg/dL. (Grafica 13).

Tabla 2. Valores de Creatinina.

	Creatinina basal mg/dL	Cr al momento de Biopsia mg/dL
Media	0.8	2.1
Mediana	0.7	1.5
Mínimo	0.1	0.40
Máximo	9.8	10.00

Grafica 14. Número de biopsias realizadas por paciente.



Se analizaron en total 237 biopsias realizadas en 134 pacientes, en los cuales se efectuaron varias biopsias en un mismo paciente. En nuestra casuística obtuvimos que el mayor número de biopsias realizadas fueron 8 en un solo paciente, debido a que la muestra era inadecuada. A la mayoría de los pacientes, que comprende un 57% (76), solamente se le realizó una biopsia, seguida por un 23% (32) a los cuales se les realizo dos biopsias, en un 11% (15) se le realizaron 3 biopsias y 4 biopsias fueron efectuadas en 7 (5%), 5 biopsias en 2 pacientes (2%). (Grafica 14).

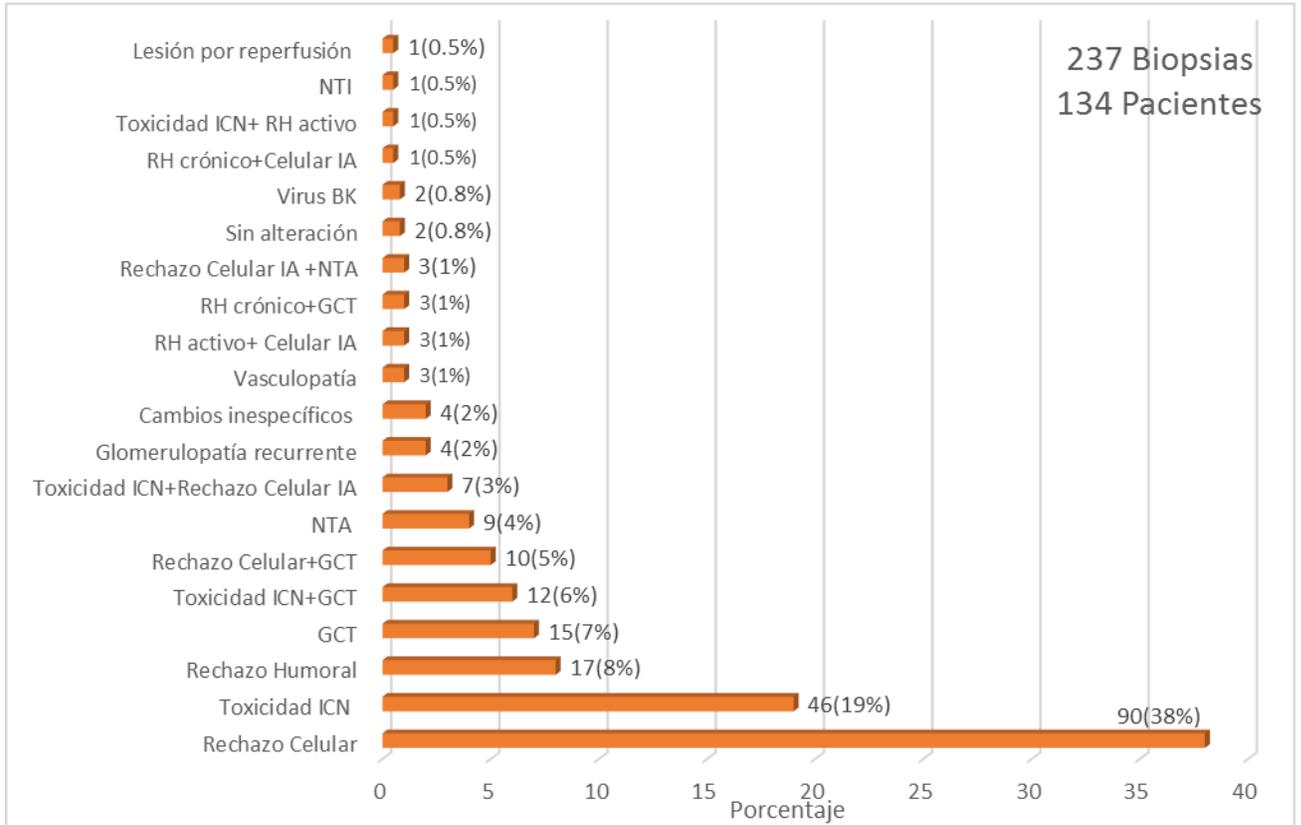
El tiempo mínimo postrasplante en realizar la primer biopsia de injerto renal fue menor a un mes, el tiempo máximo fue de 9 años. Con una mediana de 5.5 meses y una media de 1 año y 1 mes. (Tabla 3)

Tabla 3. Tiempo postrasplante a la primer biopsia

	N= 134
	meses
Media	13,11
Mediana	5,50
Mínimo	1
Máximo	108

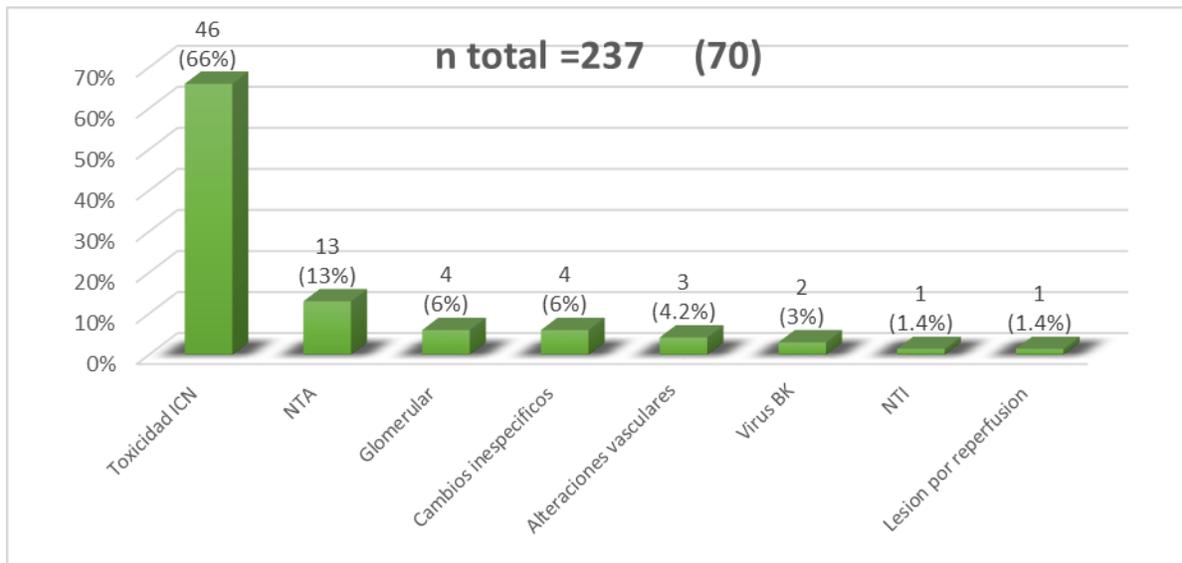
REPORTE HISTOLOGICO DE BIOPSIAS DE INJERTO RENAL

Grafica 15. Diagnóstico Histológico del total de las biopsias.



De las 237 biopsias analizadas, se encuentran resultados de origen inmunológico y no inmunológico así como diagnósticos mixtos. La mayoría de los diagnósticos histológicos se centran en Rechazos el principal de ellos encontrado es el celular en un 90(38%), seguida de la Toxicidad por ICN 46(19%), rechazo humoral 17(8%), glomerulopatía crónica del trasplante 15(7%), se encontró NTA en 9(4%), 4 de ellos presentados en un tiempo menor a un mes del trasplante, se encontraron Glomerulonefritis en 4(2%), las cuales eran recurrentes, se trató de 2 GEFS y 2 Nefropatías por C1q, no se detectó ninguna GMN de novo, en cambios inespecíficos se encontraron en 4(2%). (Grafica 15)

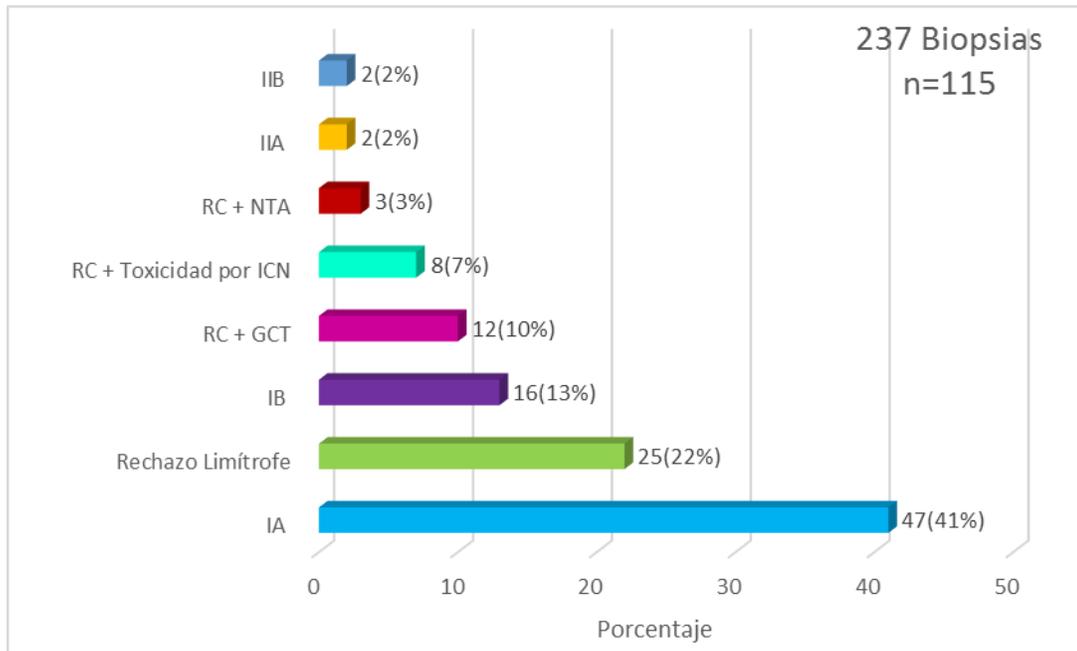
Grafica 16. Otras lesiones histológicas no INMUNOLÓGICAS



NTA: necrosis tubular aguda, NTI: nefritis tubulointersticial, ICN: inhibidores de calcineurina

Existen otras causas de disfunción de injerto no inmunológicas, ocupando 70 (30%) del total de las muestras analizadas, en nuestro estudio se encontró que la toxicidad por inhibidores de calcineurina ocupa el primer lugar en este rango, ocasionando lesiones histológicas en un 66% (46), seguida por NTA en un 13% (13), la prevalencia de infección por virus BK se observó en un 3% (2) del mismo modo que las lesiones glomerulares, cambios inespecíficos reportados en un 6%(4), las lesiones por reperfusión, reportadas como necrosis coagulativa se encontraron en 1% (1), así como datos de obstrucción de la vía urinaria y NTI. (Grafica 16)

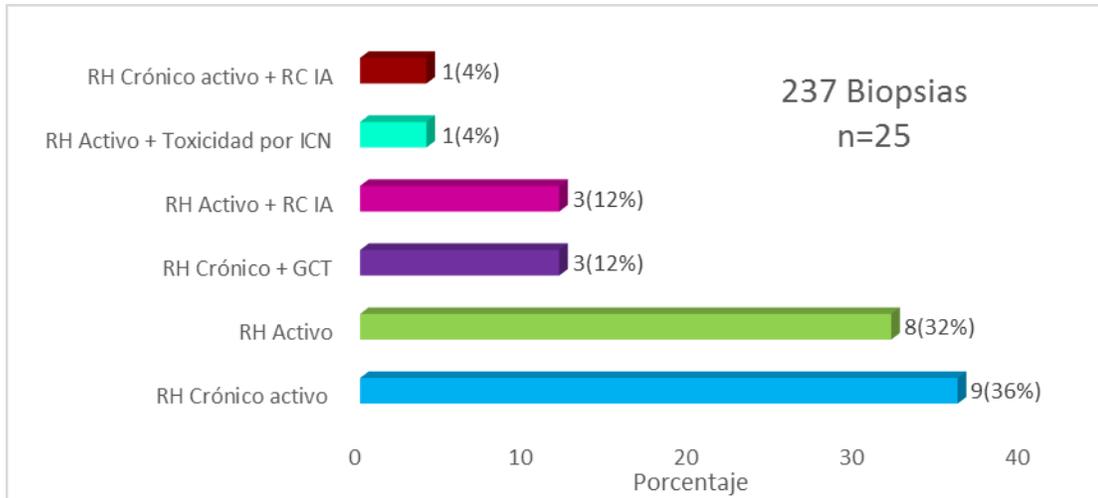
Grafica 17. Incidencia de rechazo mediado por células T.



RC: rechazo celular, NTA: Necrosis tubular aguda, ICN: inhibidor de calcineurina

De los 115(48%) pacientes que presentaron rechazo celular, los podemos dividir según la clasificación de Banff en las clases IA, IB, IIA, IIB y cambios limítrofes. Dentro de los cuales el rechazo celular IA fue el más frecuente en un 41%(47), Rechazo Limítrofe 25(22%), como diagnóstico mixto predominó el rechazo celular más GCT en 12(10%), rechazo celular IB en 16 (13%), un 2% (2) con rechazo IIA, del mismo modo que rechazo IIB. No se encontró ningún paciente con rechazo activo celular grado III. (Grafica 17)

Grafica 18. Rechazo mediado por anticuerpos.



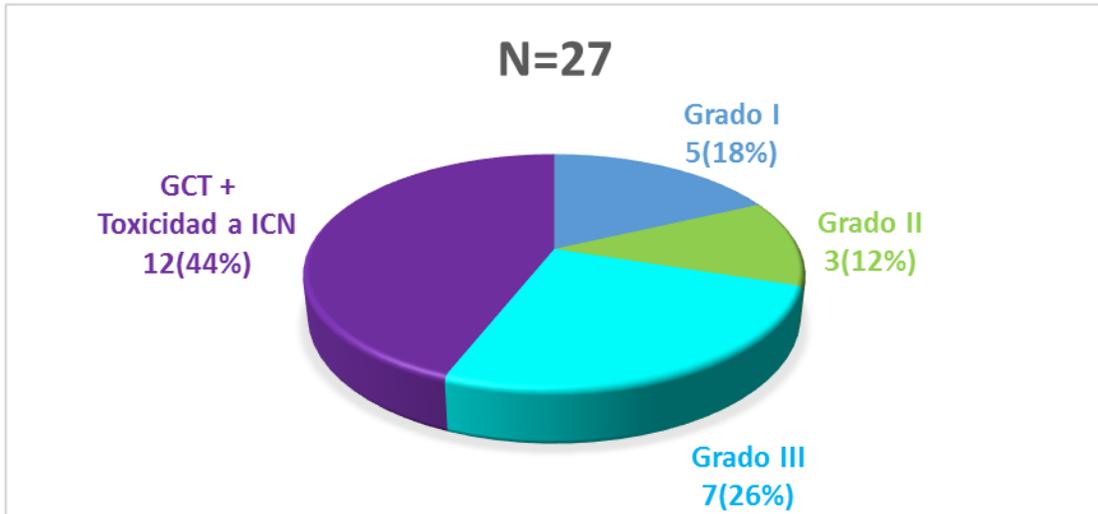
RH: rechazo humoral, RC: Rechazo Celular.

De los 25 (10%) pacientes que presentaron rechazo humoral, con datos de lesión aguda solo lo presentaron 8 (32%). El rechazo crónico activo mediado por anticuerpos se presentó en 9 (36%), Rechazo Humoral crónico asociado a Rechazo celular IA en 3 (12%), de igual manera se encontraron en una misma muestra 2 diagnósticos asociados, Rechazo humoral crónico más glomerulopatía crónica del trasplante (GCT) 3(12%). (Grafica 18). De los pacientes que tenían datos de rechazo humoral, 8 presentaron c4d positivo en capilares peritubulares y 2 c4d negativo, el resto no tiene reportado el c4d. (Tabla 3)

Tabla 4. Reporte de c4d, en pacientes con rechazo humoral.

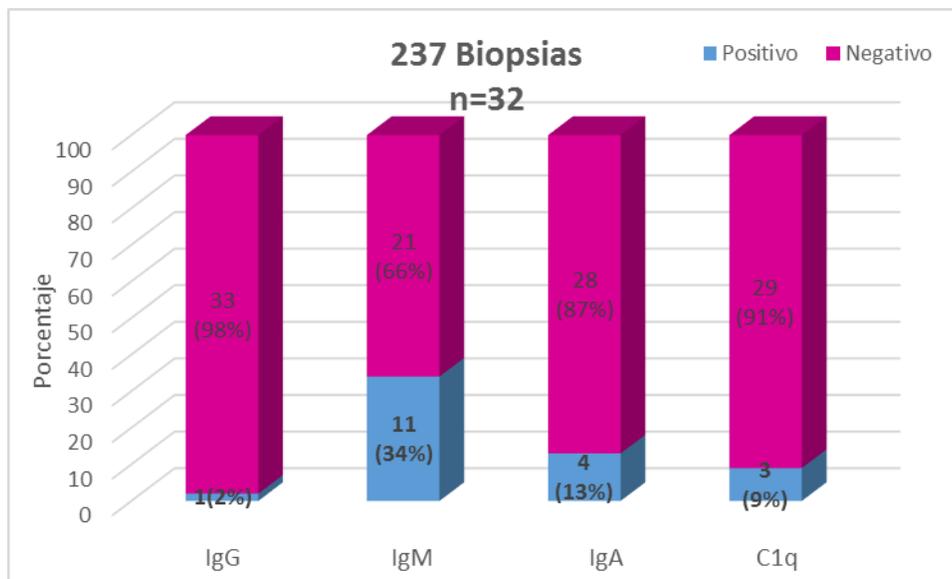
C4d	n=27
Positivo en CPT	8 (29.6%)
Negativo en CPT	2 (7.4%)
No tiene c4d	17 (62.9%)

Grafica 19. Grados de Glomerulopatía crónica del trasplante.



Dentro de la glomerulopatía crónica del trasplante se clasifico de acuerdo a atrofia tubular y la fibrosis intersticial, en base a la clasificación de la IFTA. Donde el 5(18%) de los pacientes se encontraba en un grado I, 3 (12%) en un grado II y en un grado III 7 (26%) y Glomerulopatía crónica del trasplante más toxicidad a ICN 12(44%) (Grafica 19)

Grafica 20. Inmunofluorescencia.



La realización de inmunofluorescencia a las biopsias de injerto solo se llevó a cabo en 32 biopsias en los que se sospechó recidiva de la enfermedad glomerular de base o una enfermedad de *novo*. IgG se encontró positivo en 1 (2%), IgM se encontró positivo en 11(34%), IgA se encontró positivo con ++ en 4 (13%), C1q se encontró positivo con ++ en 3 (9%). (Gráfica 20)

10. DISCUSIÓN

El trasplante renal es el tratamiento de restitución renal de elección para los pacientes pediátricos con falla renal terminal, al momento en nuestro hospital se han realizado trasplantes renales en niños convirtiéndose en la mejor alternativa. Sin embargo después del trasplante pueden sobrevenir diversas complicaciones derivadas del propio donador, del receptor, del procedimiento quirúrgico, de los factores inmunológicos asociados, el uso de inmunosupresores, la presentación de infecciones oportunistas, mismas que pueden conducir a un desenlace fallido de este tipo de terapia. Por lo que es muy importante la detección y manejo oportuna de la patología del trasplante renal, siendo el estándar de oro para diagnóstico la biopsia del injerto renal. (3).

En la UMAE hospital de pediatría durante el periodo de del 1° de Junio 2009 al 1° de Junio 2014 se analizaron un numero de 237 biopsias que corresponden a 134 pacientes pediátricos, se realizaron más de una biopsia, es decir algunos pacientes requirieron de más de un procedimiento.

Es importante conocer la causa de la uremia ya que puede afectar la evolución del trasplante. En nuestro centro la mayoría de los niños acude en la etapa terminal de la enfermedad renal lo cual nos impide establecer con certeza las causas, por lo que encontramos primordialmente evaluar la etiología de la ERC, en nuestro estudio encontramos principalmente una etiología no determinada en un 61% (84), en el estudio HIMFG en su mayor porcentaje tampoco se logró determinar la etiología hasta en un 42.9%, sin embargo si lo comparamos con NAPRTCS existe una gran diferencia ya que se reporta solo un 15% de etiología no filiada, la etiología más frecuente encontrada es la estructural, lo que sugiere que tienen un diagnóstico más oportuno que permite llegar a una etiología de la ERC por ser estudiados en forma muy temprana o que su clasificación tiene un rubro de Glomerulonefritis crónica no especifica donde muchos de nuestros pacientes podrían incluirse. La segunda etiología en frecuencia identificada es la Uropatía hasta en un 16% (22), similar a NAPTRCS seguida de las enfermedades glomerulares 13%(10), siendo la tercera causa similar a NAPRCTS en un 5.7%, donde dentro de estas predomina la GESYF, ligeramente mayor a lo reportado por Medeiros et al, en un 5.8%. Esto contrasta a los

pacientes adultos en quienes la Diabetes Mellitus y la HTA son la principal causa de uremia (tabla 1).

Tabla 1. Género y etiología de la ERC terminal en niños con trasplante renal.

	NAPRTCS	HIMFG	UMAE-HP
	n(%)	n(%)	n(%)
Total de pacientes con TR	7413(100)	242(100)	134(100)
Género del receptor			
Masculino	4423(60)	131(60)	85(63)
Femenino	2990(40)	88(40)	49(37)
ETIOLOGÍA DE LA ERC			
Estructural	3511(47)	59(24)	22(14)
GMN	1054(14)	48(20)	3(2)
GEFS	853(11)	14(6)	10(8)
Desconocida	1159(16)	104(43)	84(63)
EDAD AL TRASPLANTE			
0-1	404(5)	0	2(1)
2-5	1,218(15)	28(11)	3(2)
6-12	2,552(34)	108(44)	85(64)
>12	3,492(46)	106(45)	44(33)

TR: trasplante renal, GMN: glomerulonefritis

Es importante el conocer la fuente de donación del injerto renal, pues es un factor que influye en la sobrevida del injerto y en la incidencia de rechazo específicamente de tipo humoral. En nuestra casuística la mayor parte de los trasplantes realizados son de Donante vivo 81%(108), siendo en su mayoría los padres del menor y de ellos una predominancia mayor de la madre 40% (54), solo el 19% (26) fueron de donador cadavérico, a diferencia del estudio de Pérez et al (68.2%) y NAPRTCS donde más de la mitad tienen una fuente de donación cadavérica 49.1%, lo que connota el problema de cultura de donación y procuración de órganos en nuestro país. (Tabla 2)

La mayoría de los trasplantes realizados en los diferentes centros, son en niños mayores de 6 años, el grupo etario predominante en nuestro estudio fue de 6 a

12 años (63.4%) comparado con NAPTRCS en el que el predominante es mayor de 12 años. (Tabla 1)

Tabla 2. Fuente de donación.

	NAPRTCS	HIMFG	UMAE-HP
	n(%)	n(%)	n(%)
N° de trasplante	8133(100)	249(100)	134(100)
DV	4141(51)	191(77)	108(81)
DMC	3992(49)	58(23)	26(19)

DV: donador vivo, DMC: donador de muerte cerebral

Tabla 3. Edad de los receptores al trasplante.

	NAPRTCS	HIMFG	UMAE-HP
años	N(7413)	N(242)	N(134)
0-1	404(5)	0	2(1)
2-5	1,218(15)	28(11)	3(2)
6-12	2,552(34)	108(44)	85(64)
>12	3,492(46)	106(45)	44(33)

La compatibilidad entre el donador y receptor en nuestro estudio es muy buena ya que 44% comparten 1 o 2 haplotipos completos, en el registro de NAPRTCS entre los donadores y receptores en su mayoría solo comparten un antígeno en un 70% esto probablemente por la diversidad de razas o etnias de las que se compone su grupo, teniendo un mayor desconocimiento de la compatibilidad donador-receptor en donadores cadavéricos comparada con nuestro centro (Tabla 4)

Tabla 4. Complejo mayor e histocompatibilidad.

HLA	NAPRTCS 2010	UMAE-HP
Comparten 1 Haplotipo	15.9%	39%
Comparten 2 Haplotipos	10%	5%
Comparten 1-2 antígenos	70.9%	12%
Se desconoce		
DMC	40.2%	5.2%

En cuanto al grupo sanguíneo ABO, el grupo sanguíneo que se reportó en mayor medida entre los donadores y receptores fue el O+, de manera similar a lo reportado en NPRTCS. El grupo A es el segundo que predomina en nuestra población a diferencia de lo reportado por NAPRTCS que la frecuencia es muy baja en su población (Tabla 5). Es importante resaltar la baja incidencia de retrasplante en niños 8.9% en NAPRTCS, 3.1% en el estudio de Medeiros y 0.7% en UMAE hospital de pediatría. Esto es el reflejo de la falta de órganos y el tiempo de vigilancia en nuestra unidad. La UMAE HP no cuenta con pacientes que hayan recibido más de dos trasplantes de riñón.

Tabla 5. Compatibilidad grupo y RH.

	NPRTCS	CMNO
Grupo o+		
Donador	56.5%	66.2%
Receptor	47%	56.5%
Grupo A+		
Donador	1.4%	22.4%
Receptor	3.9%	31.6%

Los signos y síntomas presentados por los pacientes previos a la realización de la biopsia son la elevación de la creatinina en 80% de los casos en primer lugar seguida de proteinuria 3.8%, cabe mencionar que la fiebre 0.4%, aumento de la consistencia del injerto (0.5%) e hipertensión (3%) son menos frecuentes en la actualidad y en el estudio de García *et al* en Cuba, donde la hipertensión es lo más encontrado hasta en (58%) (22). La fiebre, el dolor en el riñón trasplantado, el aumento de tamaño y la sensibilidad al órgano son infrecuentes después del advenimiento de la Ciclosporina y las nuevas terapias inmunosupresoras. (4)

El 100% de las biopsias se realizaron por una indicación, siendo la más común la disfunción de injerto a diferencia de otros centros donde se realizan biopsias protocolizadas que permiten una detección temprana y oportuna de las enfermedades

del trasplante. Una de las causas de pérdida de injertos de origen inmunológico son los rechazos agudos, crónicos y la glomerulopatía crónica del trasplante, los que pueden ser de origen celular o humoral. (4).

La incidencia del rechazo cada vez es menor gracias a los numerosos esquemas de inmunosupresión y a la inducción. Esta es una tendencia mundial actual, la principal causa de hospitalizaciones es por infecciones en pacientes con trasplante renal incluso han emergido nuevos gérmenes como Virus BK que comprometen la función del injerto. La introducción de nuevos inmunosupresores ha beneficiado en la disminución de eventos de disfunción de injerto.

En nuestro estudio la prevalencia de rechazo se presentó en 166 pacientes que abarcan un porcentaje de 48%. En Cuba, el diagnóstico clínico de rechazo en 69 pacientes trasplantados adultos con injerto renal funcionante, de los cuales se diagnosticó en 39 pacientes (18.4 %). NAPRTCS reporta rechazo en un 14.6%, predominando el rechazo celular (22).

En nuestro estudio la mayor incidencia encontrada fue en rechazo mediado por células T, encontrado en 115 (48%), similar a lo reportado en otros estudios en donde el rechazo agudo celular es el más frecuente (25).

La presencia de **rechazo limítrofe** en nuestro estudio se presentó en 25 pacientes, en un 21%. En Mansoura, Egipto se realizó un estudio retrospectivo, en pacientes adultos, donde 202 biopsias mostraron cambios limítrofes para rechazo agudo, mostrando una incidencia de 47% (45).

El rechazo humoral se presentó en el 12% de las biopsias, su incidencia puede variar según el esquema de inmunosupresión utilizado, la compatibilidad inmunológica y los factores propios del donador y receptor. Burns et al reportan una incidencia del 10% misma que ha aumentado por un mejor reconocimiento de ésta entidad, utilizando acuerdos para considerar aspectos más objetivos entre el grupo de nefropatólogos como la clasificación de Banff para el diagnóstico, ya que es causa de pérdida de los injertos de 27 a 40% al año (26).

En cuanto al tiempo de presentación del rechazo, solo encontramos un caso de **rechazo hiperagudo** en un porcentaje del 0.5% menor a lo reportado por García *et al* 3.3% esta presentación es mayor en pacientes con alto riesgo inmunológicos o hipersensibilizados. (22)

La **función retardada del injerto (FRI)** deriva de contribuciones patológicas por parte del donador (daño isquémico, inflamación) y del receptor (alteración en la reperfusión, la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa) se encontró en 5 pacientes (2%) menor a la reportada por Peeters *et al*, en EU donde reportan un aumento del 14 al 23% quizá por tener una mayor fuente de donación cadavérica además de los criterios ampliados para la donación de injerto. (14)

La **glomerulopatía crónica del trasplante**, manifestada por diferentes grados de atrofia tubular y fibrosis intersticial donde se utiliza la clasificación IFTA se presentó en 27 biopsias (12%), siendo el grado I el más frecuente hasta el 55% seguido del grado III (26%) a diferencia el estudio de Pérez *et al* donde su predominio de daño se reporta en el grado II y III. La glomerulopatía crónica del trasplante se encontró combinada con toxicidad por ICN en un 44% lo que sugiere un futuro comprometido para la sobrevivencia del injerto a mediano plazo.

Tabla 6. Frecuencia de glomerulopatía crónica del trasplante.

GRADO DE IFTA	PEREZ ET AL	UMAE HP
GRADO I	9%	55%
GRADO II	50.4%	18%
GRADO III	40.4%	26%

El grupo de lesiones no inmunológicas ocupa el segundo lugar en presentación 70/237 biopsias, de las cuales la principal lesión histológica encontrada es la toxicidad por ICN en un 28% más elevada que la reportada por Pérez *et al* 6.8% (Tabla 6), la tendencia de las lesiones parece ser mayor en relación a la toxicidad pero menor en relación al rechazo. El segundo lugar de este grupo lo ocupa la **NTA** presentada en menor porcentaje 5.4% que lo reportado por Pérez *et al* del 37. (17)

Tabla 7. Lesiones no inmunológicas

OTRAS LESIONES	Pérez et al	UMAE HP
Cambios inespecíficos	6.3%	6%
NTA	37,5 %	13%
NTI	4,2 %	0.5%
Toxicidad por ICN	6,8 %	28%
Enfermedad glomerular	3.6%	6%

En cuanto a las **glomerulonefritis** solo encontramos en un 2%, 2 casos de GESYF y 2 de Nefropatía por C1q consideradas como recidivas por tener biopsia previa o no tener filiada la etiología de la ERC, no encontramos glomerulonefritis de novo, sin embargo no descartamos su presencia puesto que las biopsia no cuentan en su totalidad con inmunofluorescencia y solo a 2 casos se le realizo microscopia electrónica, similar a la UMAE HE 1,3% y menor a lo descrito en NAPRTCS (20%) probablemente porque en su medio se tiene un diagnóstico más oportuno de la ERC y la oportunidad de realizar biopsia de riñones nativos, misma que debe ser considerada como prioritaria en los pacientes con datos sugestivos de glomerulonefritis al debut de la enfermedad.

La prevalencia en nuestro estudio de **infección por virus BK** se observó en un 2%(2), siendo que la nefropatía por poliomavirus tiene una prevalencia reportada de 1-10% según lo reportado por Human et al en la literatura internacional, misma que se asocia con alto riesgo de pérdida irreversible del injerto (14 a 80%). Cabe mencionar que no se encontraron resultados acerca de algunas otras infecciones presentadas en pacientes trasplantados, así como inclusiones de CMV, VEB o tuberculosis. (39) sin embargo esto no descarta la presencia de infección en los pacientes, ya que su presentación es sistémica y es de gran dificultad observar las alteraciones histológicas que apoyen a las mismas en el tejido renal.

En nuestro estudio no encontramos neoplasias en las biopsias renales analizadas.

La presencia de **cambios inespecíficos** (infiltrados inflamatorios, dilatación tubular) se encontró en un 2%. Además las **lesiones por reperfusión** en 0.5% (1), y la NTI solo se reportó en el 0.5% (1) más baja que en el estudio de Pérez et al.

No se encontraron lesiones histológicas en el 1% de las biopsias, en la UMAE HE en 8.4% un porcentaje bajo considerando que realizan biopsias protocolizadas, lo que denota que podemos tener lesiones de presentación subclínicas en los pacientes, con detecciones más tempranas de patologías que afectan al injerto y la probabilidad de ofrecer un tratamiento más oportuno (10).

En el análisis estadístico de la distribución de Pearson no encontramos significancia entre la etiología de la ERC, la terapia de inducción, la inmunosupresión al momento de la biopsia y la compatibilidad para el grupo de lesiones inmunológicas. Solo se encontró significancia estadística entre el donador vivo y la presentación de rechazo humoral esto probablemente porque nuestros pacientes permanecen en terapia substitutiva de diálisis un tiempo mayor de 6 meses, donde pueden recibir hemoderivados y desarrollar anticuerpos y sensibilizarse.

ETIOLOGIA DE LA ERC	Valor de p
Rechazo Celular	0.933
Rechazo Humoral	0.316
Rechazo Limítrofe	0.981
GCT	0.060
TERAPIA DE INDUCCION	
Rechazo Celular	0.060
Rechazo Humoral	0.065
Rechazo Limítrofe	0.244
GCT	0.893
INMUNOSUPRESION A LA BIOPSIA	
Rechazo Celular	0.890
Rechazo Humoral	0.950
Rechazo Limítrofe	0.940
GCT	0.366

COMPATIBILIDAD	DONADOR VIVO	DONADOR CADAVERÍCO
Rechazo Celular	0.593	0.999
Rechazo Humoral	0.002	0.696
Rechazo Limítrofe	0.893	0.718
GCT	0.162	0.829

Consideramos como limitaciones del estudio el no contar con inmunofluorescencia y microscopia electrónica en el total de los casos y por lo tanto no diagnosticar lesiones histológicas tempranas. No es posible evaluar la sobrevida de los injertos y pacientes en un periodo de seguimiento, puesto que la población pediátrica de estudio puede no encontrarse en seguimiento en nuestra unidad por tener más de 16 años y continuar su seguimiento por nefrología adultos. La glomerulopatía crónica del trasplante es referida como la primera causa de pérdida de injerto renal, por lo que se requieren estudios prospectivos para el diagnóstico ya que es considerada el nuevo reto por vencer.

Con la prolongación de la sobrevida del injerto las lesiones crónicas como el rechazo humoral, toxicidad, infecciones y Neoplasias serán más comunes por lo que se requieren de estudios protocolizados, prospectivos e incluso multicéntricos para su diagnóstico temprano e incluso incluir determinación de técnicas cuantitativas de biología molecular para establecer el diagnóstico de rechazo agudo con una sensibilidad y especificidad del 80%. La biopsia sigue siendo el estándar de oro, el presente estudio nos permite conocer la probabilidad de presentar una complicación en el periodo posterior al trasplante y la oportunidad de brindar al paciente una terapia temprana e incluso preventiva en el caso de la recurrencia de GMN que den como resultado un incremento en la sobrevida del injerto renal a largo plazo.

CONCLUSIONES

- △ Es importante conocer la causa de la uremia, ya que puede afectar la evolución del trasplante renal.
- △ El presente estudio documenta la prevalencia de lesiones histológicas en injertos renales en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO donde la lesión más frecuente encontrada fue el rechazo celular grado IA de la clasificación de Banff.
- △ La indicación más frecuente de biopsia de injerto renal es la disfunción de injerto, sin embargo en pacientes sin disfunción encontramos la presencia de rechazo subclínico, por lo que esto denota la necesidad de considerar realizar biopsias protocolizadas que nos podrían aportar información de lesiones que aún no se manifiestan de forma clínica.
- △ Es necesaria la realización de inmunofluorescencia o Inmunohistoquímica en los pacientes con sospecha o diagnóstico de rechazo humoral ya que puede influir en el tratamiento y pronóstico del paciente, aun sabiendo que su negatividad no descarta la presencia del mismo.
- △ La glomerulopatía crónica del trasplante encontrada es menor comparada con las series internacionales.
- △ La prevalencia de glomerulopatía recidivante fue menor a lo reportado en la literatura y no se encontró GMN de novo. Sin embargo esta cifra puede ser no real, ya que se realizó inmunofluorescencia y microscopía electrónica a un pequeño porcentaje de las biopsias, lo que nos lleva a un sub-diagnóstico.
- △ La presencia de toxicidad por ICN es mayor que en las series comparadas.
- △ La frecuencia de infecciones VBK y CMV es menor que lo reportado en la literatura.
- △ No encontramos la presencia de neoplasias en el injerto.
- △ Es de suma importancia el registro de biopsias de los injertos renales ya que constituye el paso inicial para el entendimiento de la epidemiología de las lesiones histológicas que afectan la supervivencia del injerto y de los pacientes de población pediátrica de nuestra población.

RECOMENDACIONES

- ⤴ Considero que este estudio de investigación servirá de base para nuestro centro ya que es el primero que se realiza en población pediátrica para el conocimiento de la prevalencia del tipo de lesiones que afectan a los injertos renales con disfunción de injerto principalmente, el cual es todo un reto para todos y cada uno de los centros de trasplante ya que a pesar de las nuevas terapias utilizadas de inmunosupresión, profilaxis frente a infecciones víricas, bacterianas y fúngicas, así como el empleo de terapias para evitar recidiva de enfermedades glomerulares, entre otras, el panorama continúa siendo muy sombrío y desalentador, por tal motivo se sugiere dar seguimiento a este estudio, continuando con la captura y la evaluación de los pacientes a los cuales les es realizado una biopsia de injerto renal, como método diagnóstico, herramienta terapéutica y de pronóstico en los pacientes trasplantados.
- ⤴ Considerar que el registro completo de las biopsias continúe y sea llevado de manera prospectiva.
- ⤴ En los últimos años de forma rutinaria, en otros centros se han venido realizando biopsias de manera protocolizadas, en determinados tiempos preestablecidos a pacientes sin deterioro de la función renal, y se ha caracterizado el concepto de rechazo subclínico (histología compatible con rechazo agudo sin deterioro de la función renal). La realización de biopsias protocolizadas de injertos renales, son una herramienta que proveen información necesaria para realizar diagnósticos oportunos de rechazo en los pacientes trasplantados, cabe mencionar que esta medida está ampliamente estudiada en población adulta, en donde son llevadas a cabo, por lo que en nuestra institución es imperativo su implementación.
- ⤴ Concientizar tanto a los pacientes como a sus tutores, sobre la importancia que tiene en la sobrevida del injerto renal, el apego al tratamiento, el monitoreo de niveles de inmunosupresión, para evitar eventos de rechazo, así como una evaluación constante del paciente de manera integral para lograr la detección oportuna de morbilidades que afectan a los pacientes trasplantados renales.

- △ Dado que las lesiones más frecuentemente encontradas son inmunológicas, el presente estudio es una motivación para seguir el estudio de las causas de rechazo, donde se incluye la terapia inmunosupresora.
- △ Diversos grupos de trabajo sugieren la utilización de nuevas tecnologías en el diagnóstico de rechazo con marcadores moleculares con una sensibilidad y especificidad del 8% y menor invasión.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Medeiros M, Muñoz R. Enfermedad renal en niños. Un problema de salud pública. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68(4):259-261
2. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 39:S1-S266
3. Najarian J, Frey D, Matas A, Gillingham K, Mauer M, Nevins T. Renal Transplantation in Infants Departments of Surgery and Pediatrics, Minnesota *Ann Surg*, 1990; 212: 353-365
4. Kasiske BL, Vasquez MA, Harmon WE. Recommendations for the out patient surveillance of renal transplant recipients. American Societ of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000, 11 (15): 1-86
5. Serón D, Anaya F, Marcén R, García del Moral R, Vázquez E, Alarcón A, et al. Recomendaciones para la indicación, obtención, procesamiento y evaluación de biopsias en el trasplante renal. *Nefrología* 2008; 4:385-96.
6. Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C. Técnica e indicaciones de la biopsia renal. *Nefrología Clínica* (3ª. Ed). Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2008; 172-5.
7. Vázquez E. Orientación diagnóstica de las enfermedades renales glomerulares. *Rev Esp Patol.* 2012.
8. Garg, Kanitkar CM, Venkateshwar Sqn Ldr AK Garg, Col M Kanitkar, V Venkateshwar. *Clinicopathological Spectrum of Renal Biopsies in Children.* *MJAFI* 2010; 66: 216-219
9. Hergesell O, Felten H, Andrassy K, Kuhn K, Ritz E. Safety of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy-retrospective analysis of 1090 consecutive cases. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 975-90.
10. Furness PN, Philpott CM, Chorbajian MT, et al. Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates. *Transplantation* 2003; 76: 969-80.
11. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 2000; 283:633-8.
12. Danovitch G. *Handbook of Kidney Transplantation*, 4th edition, cap 11 2005.
13. Koning OH, Ploeg RJ, Van Bockel JH, Groenewegen M, Van der Woude FJ, Persijn GG y cols. Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation: a prospective study of renal function and graft survival after preservation with University of Wisconsin solution in multi-organ donors. European Multicenter Study Group. *Transplantation* 1997; 63 (11): 1620-8.

14. Peeters P, Terry W, Vanholder R, Lameire N. Delayed graft function in renal transplantation. *Curr Opin Crit Care*. 2004; 10(6):489–498.
15. Périco N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004; 364 (9447): 1814-27.
16. Wolfe RA, Ojo AO, Held PJ, Port FK, Schmodder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*. 1997; 63(7):968–974.
17. Marcen R., Oronfino L., Orte. Necrosis tubular aguda en el inmediato postrasplante renal. *Servicio de nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Vol XII. Suple 4. Madrid 1992, Vol XII, (4) 210-215.*
18. Yarlaga SG, Coca SG, Formica RN, Association between delayed graft function and allograft and patient survival a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1039-47.
19. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (7): 1-85.
20. Alsen J. El rechazo. Clínica, diagnóstico, histología y tratamiento en Insuficiencia Renal Crónica. *Diálisis y Trasplante renal. Madrid: Edición Norma; 1997; 1576-77.*
21. Siedlecki A, William I, Brennan DC. Delayed Graft Function in the Kidney Transplant. *Am J Transplant. Author manuscript; available in PMC Nov 1, 2012, 11:2279-2296.*
22. García L; Herrera N; Sensibilidad y Especificidad De La Biopsia Renal En El Rechazo Agudo. *Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico “Manuel Ascunce Domenech”. Camagüey Archivo Médico de Camagüey 2007; 11 (2):1025-0255.*
23. Pérez A, Mármol A, Pérez de Prado J., Herrera M, Parodis Y. La biopsia en el trasplante renal. Análisis de los resultados en 5 años de trabajo en el Instituto de Nefrología. 2004, 65:109-115.
24. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55:713-23.
25. Sis B, Mengel M, Hass M, Colvin RB, Halloran PF, Pacusen LC, Solez K, Baldwin WW 3rd, Bracamonte ER, Broecker V, Cosio F, Demetris AJ, Drachenberg C, Mannon RB, Nankivell BJ, Nlckleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Seshan S, Suthanthiran M, Wasowska Ba, Zachary A, Banff 09 meeting report: antibodymediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant*. 2010; 10 (3):464-71.
26. Burns JM, Cornell LD, Perry DK, Pollinger HS, Gloor JM, Kremers WK, et al. Alloantibody levels and acute humoral rejection early after positive crossmatch kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008 Dec; 8(12):2684-2694.

27. Jin YJ, Wang H, Huang H, He Q, Wu P, Chen J. Peritubular capillaritis in early renal allograft dysfunction is an indicator of acute rejection. *Transplantation proceedings*, 2013, vol 45: 163-171.
28. Mosquera JM, Vázquez E. Criterios diagnósticos de rechazo mediado por anticuerpos en el trasplante renal. *Revista de Nefrología, Sociedad Española de Nefrología*. 2011; 31(4):382-91.
29. Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology and pathology classification. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:779-87.
30. Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Mauiyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D, Lin-Farrell M, Williams W, Delmonico FL, Cosimi AB, Colvin RB, Saidman SL. Acute humoral rejection in renal allograft recipients: Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* (2001) 71:652-658.
31. Vadivel N, Tullius SG, Chandraker A. Chronic allograft nephropathy. *Semin Nephrol* 2007; 27 (4): 414-29.
32. Wong W, Venetz J, Tolkoff-rubin N, Pascual M. Immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors? *Transplantation*. 2005; 80: 289-296.
33. Luke, R. O., Hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int*, 1987; 31: 1024-1040.
34. Aatif T, Maoujoud O, Montasser DI, Benyahia M, Oualim Z. Glomerular diseases in the Military Hospital of Morocco: Review of a single centre renal biopsy database on adults. *Indian J Nephrol* 2012; 22:257-63.
35. Parra G, García V, Santos F, Rodríguez B. Mecanismos de lesión glomerular, capítulo 22. Segunda edición. *Nefrología pediátrica* 2007.
36. Habib R. Classification and anatomico-clinical correlations of glomerular nephropathies. *Schweiz Med Wochenschr*. 1975; 105 (51):1749-58.
37. Leiva G, López M, Complicaciones vasculares en el trasplante renal, Hospital Universitario 12 de Octubre. Servicio de Urología. Madrid. Editorial Complutense, Madrid, 1992; (1): 133-183.
38. Fernández L, López S, Miranda B, Matesanz R. Adhesión al tratamiento en pacientes receptores de trasplante renal. Estudio multicéntrico español. *Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. Nefrología*. 18(4) 1998; 316-20.
39. Humar M. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 262-74.

40. Rubin RH. Editorial response: Cytomegalovirus disease and allograft loss after organ transplantation. *Clin Infect Dis* 1998; 26:871-3.
41. Spence RK, Dafoe DC, Rabin G, Grossman RA, Naji A, Barker CF, Perloff LJ: Mycobacterial infections in renal allograft recipients. *Arch Surg* 1983; 118: 356–359.
42. Kazancioglu R, Sever MS, Yuksel-Onel D, Eraksoy H, Yildiz A, Celik AV, Kayacan SM, Badur S: Immunization of renal transplant recipients with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Transplant* 2000; 14: 61–65.
43. Hughes WT. Use of dapsone in the prevention and treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia: A review. *Clin Infect Dis* 27: 191–204, 1998.
44. El-Zoghbya Z.M, Stegall C, Gloor J. M, Identifying Specific Causes of Kidney Allograft Loss, *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 527-535
45. Amgad E. El-Agroudy, Ehab W. Wafa, Tarek M. Abbas, Amr El-Husseini, Osama A. Gheith, Mahmoud. El-Baz, Mohamed A Ghoneim. Characteristics of Patients with Banff Borderline Changes in Renal Allograft Biopsies. *Urology & Nephrology Center*. 2006; 7:228–232.
46. Stegall M, Park W, Larson T, Gloor J, Cornell L, Sethi S, Dean P, Prieto M, Amer H, Textor S, Schwab T, Cosio F. The Histology of Solitary Renal Allografts at 1 and 5 years after Transplantation *American Journal of Transplantation* 2011; 11: 698–707.
47. Guillaume C, Daniel D, Julien Z, Gubler M, Rémi S, Martinez F, Legendre C, Laure-Helene N, Patrick N. Recurrence of nephrotic syndrome after transplantation in a mixed population of children and adults: course of glomerular lesions and value of the Columbia classification of histological variants of focal and segmental Glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 25(4):1321-8
48. Hazza I, Reham A, Ghazi S. Pediatric Renal Transplantation: Jordan's Experience. Pediatric Department, King Hussein Medical Center, Amman, Jordan. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013; 24 (1):157-161.
49. Rush DN, Henry SF, Jeffery JR. Histological findings in early routine biopsies of stable renal allograft recipients. *Transplantation*. 1994; 57:208.
50. Academia Mexicana de Pediatría. Comité de Expertos en Nefrología. Síndrome nefrótico en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2000; 57:522-536.
51. NAPRTCS: North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study: 2010 Annual Transplant Report.
52. Medeiros M, Romero B. Trasplante renal en Pediatría. *Rev Invest Clin* 2005; 57 (2); 230-236.

53. Osuna O. Hallazgos histopatológicos en las biopsias realizadas a pacientes con trasplante renal. Centro Médico Nacional de Occidente. Tesis de Posgrado. 2012.
54. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Am J Kidney Dis 2002 39:S1-S266
55. Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Clalris A, Taioli E. Epidemiology of chronic renal failure in children: Data from the Italkid Project. Pediatrics 2003; 111:382-387
56. Navarro M, Espinosa L. Trasplante Renal Pediátrico. Arch Latin Nefr Ped 2012;12(1):3-16

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

U.M.A.E. HOSPITAL DE PEDIATRÍA



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE IDENTIFICACION

Nombre del paciente: _____ Genero: Masc Fem
NSS: _____ Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____
Folio de biopsia: _____ fecha de biopsia: _____

DATOS GENERALES

1.- Etiología de la ERC

1) Uropatía o Malformación del Tracto Urinario 2) GEFYS 3) GM MP 4) GM M 5) SHU 6) Enf quística 7) Tubulopatía
8) Enfermedad Inmunológica o sistémica 9) nefropatía hereditaria 10) Otras (especificar) _____ 11) No determinada.
2.- **Terapia sustitutiva:** 1) Hemodiálisis 2) DPA 3) DPCA 4) anticipado

DATOS DEL TRASPLANTE RENAL

3.- **Fecha de trasplante renal:** _____ 4.- **Número de trasplantes renales** 1) uno 2) dos
5.- **Fuente de donación:** 1) DVR padre 2) DVR madre 3) DVR hermano(a) 4) DVR tíos 5) DVR otros _____ 6) DVNR 7) DMC
6.- **Grupo y RH donador:** 1) A+ 2) A- 3) B+ 4) B- 5) AB+ 6) AB- 7) O+ 8) O- 9) Se desconoce
7.- **Grupo y RH receptor:** 1) A+ 2) A- 3) B+ 4) B- 5) AB+ 6) AB- 7) O+ 8) O- 9) Se desconoce
8.- **Compatibilidad:** 1) No comparten ningún antígeno 2) Comparten 1-2 antígenos 3) Comparten 3 antígenos
4) Comparten 1 haplotipo completo 5) Comparten 2 haplotipos completos 6) se desconoce
9.- **Inducción:** 1) Basiliximab 2) Daclizumab 3) Timoglobulina 4) No recibió 5) se desconoce
10.- **Esquema inicial de inmunosupresión:** 1) PDN, MMF, Tacrolimus 2) PDN, MMF, CSA 3) PDN, AZA, Tacrolimus 4) PD, AZA, CSA. 5) otro
11.- **Esquema actual de inmunosupresión:** 1) PDN, MMF, Tacrolimus 2) PDN, MMF, CSA 3) PDN, AZA, Tacrolimus 4) PD, AZA, CSA. 5) otro
12.- **Riesgo para toxoplasma:** 1) alto 2) intermedio 3) bajo 4) se desconoce
13.- **Riesgo para CMV:** 1) alto 2) intermedio 3) bajo 4) se desconoce
14.- **Riesgo para Epstein Bar:** 1) alto 2) intermedio 3) bajo 4) se desconoce
15.- **Creatinina basal:** 1) <1 mg/dl _____ 2) 1-1.5 mg/dl _____ 3) 1.6-2.5 mg/dl _____ 4) >2.5 mg/dl _____
16.- **Creatinina a la biopsia:** 1) <1 mg/dl _____ 2) 1-1.5 mg/dl _____ 3) 1.6-2.5 mg/dl _____ 4) >2.5 mg/dl _____

BIOPSIA

17.- **Indicación de la biopsia:** 1) Retardo en la función del injerto 2) Rechazo agudo 3) Disfunción del injerto _____
4) Toxicidad por ICN 5) Infección por virus BK 6) Nefropatía crónica 7) Proteinuria significativa 8) proteinuria nefrótica 9) Sx nefrítico 10) Hematuria
11) aumento de resistencias vasculares 10) Otras _____
18. **Sintomatología agregada:** 1) Fiebre 2) Dolor en el injerto 3) Edema 4) Aumento de consistencia de injerto 5) HTA 6) ninguno
19. **IF para IgG:** 1) + 2) ++ 3) negativo 4) no tiene
20. **IF para IgM:** 1) + 2) ++ 3) negativo 4) no tiene
21. **IF para IgA:** 1) + 2) ++ 3) negativo 4) no tiene
22. **IF para C1q:** 1) + 2) ++ 3) negativo 4) no tiene
23. **IF para C3c:** 1) + 2) ++ 3) negativo 4) no tiene

ANEXO 2. CRITERIOS MORFOLÓGICOS DE RECHAZO EN RIÑÓN TRASPLANTADO, BANFF 2011

I. CALIDAD DE LA BIOPSIA	
<input type="checkbox"/> No satisfactoria	Menos de 7 glomérulos, sin arterias
<input type="checkbox"/> Limitada	7 glomérulos con una arteria
<input type="checkbox"/> Adecuada	10 o más glomérulos con 2 arterias
II. CRITERIO CUANTITATIVO DE TUBULITIS (t)	
<input type="checkbox"/> t0	Sin mononucleares intratubulares
<input type="checkbox"/> t1	Foco de 1-4 linfocitos/en corte transversal de túbulo ó en grupo de 10 células epiteliales
<input type="checkbox"/> t2	Foco de 5-10 linfocitos
<input type="checkbox"/> t3	Foco con >10 linfocitos, o la presencia de al menos dos áreas con destrucción de MB tubular acompañado de i2/i3 y t2 en algún otro sitio
III. CRITERIOS CUANTITATIVOS PARA INFILTRADO INFLAMATORIO INTERSTICIAL (i)	
<input type="checkbox"/> i0	Sin infiltrado o infiltrado mínimo (<10% parénquima no cicatrizado)
<input type="checkbox"/> i1	10-25% del intersticio con inflamación
<input type="checkbox"/> i2	25-50%
<input type="checkbox"/> i3	>50%
Indique con un i* la presencia de eosinófilos, polis, o células plasmáticas, si se observan en más de 10%	
IV. CRITERIOS CUANTITATIVOS DE GLOMERULITIS AGUDA DEL TRASPLANTE (g)	
<input type="checkbox"/> g0	Sin glomerulitis
<input type="checkbox"/> g1	Glomerulitis en <25% de los glomérulos
<input type="checkbox"/> g2	26-75%
<input type="checkbox"/> g3	> 75%
V. MARGINACION DE CELULAS INFLAMATORIAS EN CAPILARES PERITUBULARES (ptc)	
<input type="checkbox"/> Ptc0	Sin cambios inflamatorios en capilares peritubulares corticales
<input type="checkbox"/> Ptc1	3-4 células inflamatorias en la luz de capilares peritubulares en mas del 10% de capilares peritubulares
<input type="checkbox"/> Ptc2	5-10 células inflamatorias en la luz de capilares peritubulares
<input type="checkbox"/> Ptc3	Mas de 10 células inflamatorias en la luz de capilares peritubulares
VI. CRITERIO PARA GRADIFICAR POSITIVIDAD PARA C4d POR INMUNOFLUORESCENCIA (5 CSF) (c4d)	
<input type="checkbox"/> C4d0: negativo	0%
<input type="checkbox"/> C4d1: detección mínima	<10%
<input type="checkbox"/> C4d2: positividad focal	10-50%
<input type="checkbox"/> C4d3: positividad difusa	>50%
VII. CRITERIO CUANTITATIVO PARA HIALINIZACIÓN ARTERIOLAR (ah)	
<input type="checkbox"/> ah0	Sin engrosamiento PAS positivo
<input type="checkbox"/> ah1	Engrosamiento de leve a moderado, en al menos una arteria
<input type="checkbox"/> ah2	Engrosamiento moderado o intenso en más de una arteria
<input type="checkbox"/> ah3	Varias arterias con engrosamiento hialino
VIII. CRITERIO CUANTITATIVO DE ARTERITIS Y ENDOTELIALITIS (ENDARTERITIS) (v)	
<input type="checkbox"/> v0	Sin arteritis
<input type="checkbox"/> v1	Endarteritis leve o moderado en una arteria cortada transversalmente
<input type="checkbox"/> v2	Endarteritis grave con obstrucción de al menos 25% de la luz, en al menos una arteria
<input type="checkbox"/> v3	Cambios fibrinoides de la pared o vasculitis "transmural" con necrosis de la media y linfocitos
Escriba el número de arterias presenta y el número de las afectadas. Señale si existe infarto o hemorragia (v*)	
IX. CRITERIO CUANTITATIVO PARA GLOMERULOPATÍA DEL TRASPLANTE (cg)	
<input type="checkbox"/> cg0	Sin glomerulopatía, duplicación de la MBG en <10% de las asas capilares del glomérulo más afectado
<input type="checkbox"/> cg1	Duplicación de MBG en 10-25% de asas capilares periféricas en glomérulos sin esclerosis
<input type="checkbox"/> cg2	Duplicación 26-50% de asas capilares en el glomérulo más afectado, sin esclerosis
<input type="checkbox"/> cg3	Duplicación en >50%
Anote el número y porcentaje de glomérulos con esclerosis	
X. CRITERIO CUANTITATIVO DE FIBROSIS INTERSTICIAL (ci)	
<input type="checkbox"/> ci0	Fibrosis hasta en 5% del área cortical
<input type="checkbox"/> ci1	6-25% del área cortical, leve
<input type="checkbox"/> ci2	26-50%, moderada _____ %
<input type="checkbox"/> ci3	>50%, grave
XI. CRITERIO CUANTITATIVO DE ATROFIA TUBULAR (ct)	
<input type="checkbox"/> ct0	Sin atrofia
<input type="checkbox"/> ct1	Atrofia tubular hasta en el 25% de túbulos corticales
<input type="checkbox"/> ct2	26-50%
<input type="checkbox"/> ct3	>50% * Afecta una zona bien delimitada _____ %
XII. CRITERIO CUANTITATIVO PARA FIBROSIS SUBÍNTIMA	
<input type="checkbox"/> cv0	Sin alteraciones vasculares crónicas
<input type="checkbox"/> cv1	Estrechamiento de la luz en 25%, + ruptura de la elástica interna, o macrófagos espumosos
<input type="checkbox"/> cv2	Incremento de las alteraciones descritas, con estrechamiento de 26-50% *
<input type="checkbox"/> cv3	Alteraciones vasculares graves, estrechamiento > 50% *
*En los vasos mas dañados anote si las lesiones son características de rechazo crónico (ruptura de la elástica, células inflamatorias, formación de neointima)	
XIII. CRITERIO CUANTITATIVO PARA EL INCREMENTO DE MATRIZ MESANGIAL (mm)*	
<input type="checkbox"/> mm0	Sin incremento
<input type="checkbox"/> mm1	Hasta 25% de glomérulos no esclerosados, afectados (al menos un incremento "moderado")
<input type="checkbox"/> mm2	26-50% de los glomérulos
<input type="checkbox"/> mm3	>50%
*El punto de corte para Dx de incremento mesangial moderado (mm), es la expansión del mesangio entre capilares adyacentes ("más de 2 células mesangiales").	

ANEXO 3. CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS PARA LA BIOPSIA DE RIÑÓN TRASPLANTADO

<input type="checkbox"/>	1) Normal <i>0)anormal 1) normal</i>
<input type="checkbox"/>	<p>2) Rechazo mediado por anticuerpos, c4d(+), Ac donador específico</p> <p><input type="checkbox"/> a. agudo mediado por anticuerpos, sin datos de rechazo crónico (1)</p> <p><input type="checkbox"/> Parecido a NTA, mínima inflamación en capilares peritubulares (2)</p> <p><input type="checkbox"/> Inflamación capilar o glomerular y/o trombosis (3)</p> <p><input type="checkbox"/> Arteria V3 (4)</p> <p><input type="checkbox"/> 2b. rechazo crónico activo mediado por anticuerpos (cg1-3, duplicación de membrana basal de capilares peritubulares, ci1-3, c4d, anticuerpos antidonador positivos). (5)</p> <p><input type="checkbox"/> 2c. depósito de c4d sin evidencia morfológica de rechazo (activo/crónico). (6)</p>
<input type="checkbox"/>	3) Alteraciones limítrofes (sospechoso de rechazo por linfocitos T. t1-3) <i>0)normal 1) cambios limítrofes</i>
<input type="checkbox"/>	<p>4) Rechazo mediado por células T</p> <p><input type="checkbox"/> a. rechazo activo (1)</p> <p><input type="checkbox"/> IA. (i1-3, t2, v0) (2)</p> <p><input type="checkbox"/> IB. (i2-3, t3, v0) (3)</p> <p><input type="checkbox"/> IIA. (i1-3, t1-3, v1) (4)</p> <p><input type="checkbox"/> IIB. (i1-3, t1-3, v2) (5)</p> <p><input type="checkbox"/> III. (i1-3, t1-3, v3) (6)</p> <p><input type="checkbox"/> 4b. rechazo crónico activo mediado por células T, arteriopatía crónica del trasplante (fibrosis subintima con macrófagos o neointima). (7)</p>
<input type="checkbox"/>	<p>5) Fibrosis intersticial y atrofia tubular, sin evidencia de etiología específica</p> <p><input type="checkbox"/> Grado I. fibrosis intersticial y atrofia tubular leve (<25% área cortical) (1)</p> <p><input type="checkbox"/> Grado II. Moderada (26-50%) (2)</p> <p><input type="checkbox"/> Grado III. Grave (>50%) (3)</p>
<input type="checkbox"/>	<p>6) Otras alteraciones no asociadas a rechazo</p> <p><input type="checkbox"/> 6a. Infecciones (poliomavirus) (1)</p> <p><input type="checkbox"/> 6b. Toxicidad por medicamentos (2)</p> <p><input type="checkbox"/> 6c. Necrosis tubular aguda (3)</p> <p><input type="checkbox"/> 6d. Nefritis intersticial aguda (4)</p> <p><input type="checkbox"/> 6e. Enfermedad glomerular recurrente o de novo (5)</p> <p><input type="checkbox"/> 6f. Obstrucción/reflujo (6)</p> <p><input type="checkbox"/> 6g. Cambios inespecíficos: inflamación intersticial sin tubulitis, cambios vasculares reactivos, venulitis. (7)</p> <p><input type="checkbox"/> 6h. Enfermedades linfoproliferativas (8)</p> <p><input type="checkbox"/> 6i. Lesiones por preservación/reperfusión (9)</p> <p><input type="checkbox"/> 6j. Alteraciones vasculares (10)</p>

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a Dios por la oportunidad de vida que me otorga para emprender cada uno de mis sueños, y lograr las metas forjadas, así como de brindarme en ese camino a mi familia que es mi más grande tesoro y que siempre están conmigo a cada paso.

Agradezco a mis maestros en esta etapa, pues fueron cimientos base en el camino del aprendizaje de la Nefrología pediátrica.

Agradezco a mis compañeros, que se convirtieron en amigos y que compartieron horas de esfuerzo y empeño por lograr un mejor futuro en nuestros pacientes.

“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado, un esfuerzo total es una victoria completa “

Mahatma Gandhi.