



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

COMPARACION DE LA CAPACIDAD PARA PREDECIR LA
SOBREVIDA DEL INJERTO RENAL: CLASIFICACION DE
BANFF DE 2013 VERSUS BANFF DE 2007

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
NEFROLOGÍA

PRESENTA

DR. DAVID SOLAR CAFAGGI

DIRECTOR DE TESIS

DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA

DR. RICARDO CORREA ROTTER



CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO DE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD PARA PREDECIR LA SOBREVIDA DEL INJERTO RENAL:
CLASIFICACIÓN DE BANFF DE 2013 VERSUS BANFF DE 2007**



DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



DR. RICARDO CORREA ROTTER

Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

AGRADECIMIENTOS

A Eduardo Manuel Solar González y a Amalia Adriana Cafaggi Félix,
quienes me han brindado su apoyo incondicional a lo largo
de décadas. Son mi ejemplo a seguir en trabajo,
generosidad y amor.

INDICE

RESUMEN	4
1. MARCO TEÓRICO	6
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
3. JUSTIFICACIÓN	12
4. HIPÓTESIS	13
5. OBJETIVOS	13
6. PACIENTES Y MÉTODOS.....	13
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	19
9. RESULTADOS.....	20
10. DISCUSIÓN	30
11. CONCLUSIONES	33
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
13. ANEXOS.....	36

RESUMEN

Antecedentes. La principal causa de pérdida de la función del injerto renal es el rechazo mediado por anticuerpos. Los criterios establecidos por la clasificación de Banff de 2007 para rechazo humoral activo (RHA) tienen una alta especificidad pero son poco sensibles. En un intento por identificar un mayor número de casos, la clasificación de Banff de 2013 estableció un valor de corte menor para considerar positiva la tinción de C4d y se reconocieron como casos de RHA negativos a C4d aquellos en que la suma de glomerulitis (G) y capilaritis peritubular (PTC) es mayor o igual a 2 puntos. Dado el subdiagnóstico de RHA que ocurre al usar los criterios de Banff 2007, el objetivo de este estudio es demostrar que la clasificación de 2013 tiene una mejor capacidad para identificar el riesgo de pérdida del injerto.

Métodos. Estudio de cohorte retrospectivo de un solo centro. Se revisaron las biopsias de injerto renal realizadas desde 2004 a 1040 receptores, se seleccionó por muestreo a 201 injertos, y se actualizó la nomenclatura del registro para aquellas en que no se había cuantificado G ni PTC. No se incluyeron casos de glomerulopatías recidivantes, *de novo*, o infección por virus BK. Por el método de Kaplan-Meier se analizó la supervivencia de los grupos con y sin RHA según los criterios histológicos de Banff 2007. Posteriormente se clasificó a los injertos según Banff 2013 y se comparó la supervivencia de los grupos con y sin RHA.

Resultados. Se siguió a 201 injertos durante 13.9 ± 7.9 años, lapso en que fueron sometidos a 537 biopsias (2.7 ± 1.6). En los casos en que se determinó, el PRA pretrasplante fue mayor a 0 en 52% y había ADE pretrasplante en 6.5%. Únicamente el 38% recibió inducción, y la inmunosupresión inicial constó de 3 fármacos en 86%. La TFGe basal fue de 73.26 ± 17.6 ml/min, con una creatinina sérica basal de 1.14 ± 0.25 mg/dl. La pérdida del injerto ocurrió en 38 casos (18.9%), siendo la causa más frecuente rechazo humoral (60%). Fallecieron 27 receptores, 21 de ellos con un injerto funcional. Se cumplieron criterios histológicos para RHA por Banff 2007 en 11 casos (5.5%) y por Banff 2013 en 59 casos (29%). Esta diferencia

en la proporción de rechazos fue en su mayor parte debido al criterio de $G+PTC \geq 2$ (43 casos). En las curvas de supervivencia para injertos con y sin RHA según Banff 2007 no se encontró diferencia entre los grupos ($p=0.939$, por Log-Rank), mientras que al clasificarlos con Banff 2013 se encontró una menor supervivencia para casos con RHA ($p=0.001$, por Log-Rank), diferencia que se puede apreciar desde el segundo año postrasplante.

Conclusiones. Este estudio encontró que la clasificación de Banff de 2013 detecta más casos de RHA y consigue estratificar mejor el riesgo de pérdida del injerto. Esto justifica el inicio de maniobras terapéuticas en casos de RHA que antes no era posible identificar, potencialmente prolongando la supervivencia de un mayor número de injertos. El criterio de $G+PTC \geq 2$ permite que se detecten casos de RHA en escenarios en que la viabilidad de realizar una tinción de C4d confiable es limitada.

1. MARCO TEÓRICO

Introducción.

En la actualidad, la principal causa de la pérdida de la función del injerto renal es el rechazo crónico mediado por anticuerpos, llamado también rechazo humoral crónico (RHC). La clasificación de Banff de 2007 describió los criterios histológicos y serológicos para diagnosticar RHC, rechazo humoral activo (RHA, un evento inmunológico que precede al RHC y que puede ser tratado para retardar su progresión), y rechazo humoral crónico activo (RHCA). Dicha clasificación enfatiza que para poder integrar el diagnóstico de RHA es necesario detectar por inmunofluorescencia o inmunohistoquímica la presencia de C4d, un componente de degradación del complemento, en los capilares peritubulares. Sin embargo, en trabajos experimentales se encontró que dicho marcador es positivo en tan sólo 40% de los casos de RHA, lo cual lleva a no detectar una gran cantidad de estos eventos. Con la finalidad de mejorar la detección de episodios de RHA se modificaron los criterios histológicos en la actualización realizada en 2013. Se consideró que los cambios inflamatorios en la microcirculación hacen evidente la interacción entre anticuerpos y endotelio, y que esta tiene la misma relevancia diagnóstica que el C4d. De esta forma se volvió posible diagnosticar el RHA negativo a C4d en biopsias que cumplen con el criterio de inflamación microvascular.

En fechas recientes se describió que podría no haber una diferencia en la sobrevida del injerto entre los pacientes con o sin RHCA cuando este es diagnosticado con los criterios de Banff de 2007. En cambio, al integrar el diagnóstico con base en los criterios de Banff de 2013, sí parece existir una diferencia en la sobrevida, favoreciendo la sobrevida de los injertos en que no se detecta RHCA. Esto sugiere que (1) muchos casos que no fueron diagnosticados eventualmente perdieron la función del injerto al no ser tratados, y (2) que la versión de 2013 clasifica mejor a los pacientes con rechazo humoral y es capaz de estratificar el riesgo de la pérdida del injerto a largo plazo.

Epidemiología de la pérdida del injerto.

En una revisión reciente de 252,910 casos de receptores de trasplante renal de Estados Unidos [1] se encontró que más del 90% de los injertos renales tienen una sobrevida mayor a un año y, por ende, la falla tardía es la principal limitante en su sobrevida. De hecho, la sobrevida después del primer año postrasplante no ha mejorado sustancialmente desde la década de 1980. Si bien la recaída y progresión de glomerulopatías es una causa frecuente de enfermedad renal crónica terminal (hasta 18% de los injertos), la principal causa de pérdida de la función del injerto en diversas series es el rechazo crónico, sumando alrededor del 64% [2]. La magnitud del problema es tal que en Estados Unidos el rechazo crónico del injerto es la número 4 de todas las causas de enfermedad renal crónica terminal (ERCT).

Dentro de los tipos de rechazo, el mediado por anticuerpos ha tenido una relevancia histórica intermitente. Se describió inicialmente en la década de 1960 [3] como causa de rechazo hiperagudo, una entidad catastrófica en la que el injerto sufría trombosis y necrosis extensas a las pocas horas de haber sido reperfundido. Correctamente se señaló a los anticuerpos donador-específico (ADE) preformados como culpables de este fenómeno inmunológico. Con la llegada de las pruebas cruzadas como cribado para evitar el rechazo hiperagudo, así como potentes fármacos y esquemas inmunosupresores, la incidencia de rechazo hiperagudo se redujo casi hasta desaparecer. Por esto, el rechazo celular y la toxicidad por los inhibidores la calcineurina (ICN) ganaron rápidamente la atención de los investigadores como causas de pérdida del injerto. En la década de 1990 resurgió el interés por el RHA y su relación con los ADE [4, 5]. Poco tiempo después se describió la existencia de C4d, un producto de la degradación de C4, en las biopsias de injertos con rechazo activo [6, 7], identificando el eslabón faltante entre la presencia de ADE en la circulación y el daño microvascular mediado por anticuerpos en la biopsia. En las siguientes décadas se publicaron decenas de trabajos ligando la presencia sérica de ADE y positividad a C4d en la biopsia con una supervivencia acortada del injerto y su impacto en el pronóstico [8]. Veinte años después del redescubrimiento de los ADE, el

rechazo humoral ha recibido un necesario reconocimiento como una de las principales causas de pérdida del injerto [9].

Rechazo humoral y la clasificación de Banff.

El rechazo mediado por anticuerpos es una entidad clínica caracterizada por cambios histológicos secundarios a la interacción de anticuerpos dirigidos contra antígenos presentes en el endotelio del injerto. Los anticuerpos suelen tener especificidad por los componentes del complejo mayor de histocompatibilidad del donador (MHC en español, o HLA en inglés, por *human leucocitary antigen*), por lo que reciben el nombre de ADE. A nivel histológico se pueden encontrar múltiples características que denotan la interacción de estos anticuerpos con el endotelio vascular e incluyen glomerulitis, capilaritis peritubular, vasculitis, y necrosis fibrinoide. La presencia de C4d en los capilares peritubulares se demuestra por inmunofluorescencia (IF) o por inmunohistoquímica (IHQ). En un esfuerzo por unificar criterios serológicos e histológicos y permitir el diagnóstico de esta y otras entidades que afectan al injerto renal, en 1997 se integró por primera vez la clasificación de Banff de patología del injerto renal [10]. Se describieron las categorías de rechazo hiperagudo y rechazo retardado, sin especificar cuáles se debían a actividad celular y cuáles se debían a actividad humoral, pues no se contaba con métodos confiables ni accesibles para establecer la diferencia. Para la actualización de la clasificación de Banff hecha en 2007 [11] se estableció una nomenclatura sencilla para describir los hallazgos histológicos, asignándole una puntuación a cada uno, y se definieron criterios para diferenciar el rechazo mediado por anticuerpos del rechazo mediado por células. Se describieron asimismo tres categorías de rechazo humoral, llamadas activo, crónico y crónico activo. Se establecieron tres criterios para integrar el diagnóstico de rechazo activo, los cuales debían existir de manera simultánea. El primer criterio (I) consistía en evidencia morfológica de lesión tisular mediada por anticuerpos, y se cumplía al encontrar en la biopsia cualquier grado de glomerulitis ($G>0$), cualquier grado de capilaritis peritubular ($PTC>0$), y lesión vascular grave (V3). El segundo criterio (II) consistía en

demostrar positividad para C4d por inmunofluorescencia en más del 50% de los capilares peritubulares (C4d3) por IF, o entre 10 y 49% (C4d2) por IHQ. El tercer criterio (III) consistía en demostrar la presencia de ADE en sangre periférica. Se consideró evidencia de rechazo humoral crónico (RHC) la presencia de los siguientes cambios por microscopía de luz: glomerulopatía crónica del trasplante (que consiste en engrosamiento de la membrana basal glomerular sin otra causa aparente) y fibrosis subíntima arterial sin otra causa identificable. El engrosamiento de la membrana basal de los capilares peritubulares debido a la presencia de múltiples capas ("*multilayering*") demostrado por microscopía electrónica se consideró también un dato de RHC. Se definió como RHCA a la presencia concomitante de daño crónico mediado por anticuerpos y daño activo, sumado a la positividad de ADE en sangre periférica.

Varios trabajos hicieron evidente que los criterios de la clasificación de Banff de 2007 eran poco sensibles para la detección de casos de RHA. La evidencia más sencilla de este subdiagnóstico consiste en que en un injerto sometido a múltiples biopsias es posible describir cambios histológicos de RHC sin haber encontrado previamente RHA. La evidencia experimental fue especialmente valiosa. Sis y colaboradores [12] identificaron en la literatura 119 productos de la transcripción de genes endoteliales, llamados "transcriptos asociados a endotelio" (ENDATs) y estudiaron su expresión en 173 biopsias de injerto renal a través de microarreglos. Encontraron que la expresión de estos productos se encontraba elevada tanto en rechazo celular como en rechazo humoral, pero que en esta última categoría su expresión era mucho más intensa. Se encontró un aumento importante de las lesiones histológicas por RHA en las biopsias con expresión de ENDATs, y los injertos de los que se obtuvieron mostraron menor sobrevida que los injertos en que no se encontró aumento en la expresión de ENDATs. Se documentó positividad para C4d únicamente en 40% de los injertos con una expresión elevada de ENDATs y cambios por RHC o que progresaron a pérdida del injerto, demostrando que la detección para C4d resulta específica pero poco sensible. El grupo de Banff reconoció en 2011 la existencia del RHA negativo a C4d, pero no estableció una manera fácilmente reproducible para detectarlo [13].

Con dichos antecedentes se propuso establecer criterios diagnósticos menos estrictos y por ende más sensibles que permitieran la detección de más casos de RHA y RHCA. La versión más reciente de la clasificación de Banff se realizó en 2013 [14] y se modificó el criterio II (positividad a C4d), que fue renombrado “criterio de interacción anticuerpo-endotelio”. Para cumplir con este criterio se debe identificar al menos uno de dos posibles hallazgos. Se conserva la positividad a C4d como criterio de interacción (1), pero se disminuyó el punto de corte. Se consideran como positivos los resultados de C4d2 por IF (entre 10 y 49% de los capilares peritubulares, en vez de $\geq 50\%$) y C4d1 por IHQ ($>1\%$ de por capilares peritubulares, en vez de $\geq 10\%$). Se considera que la suma de G+PTC ≥ 2 también demuestra la interacción de los anticuerpos con el endotelio y, por ende, califica como criterio de interacción (2). Además se decidió incluir como característica histológica la presencia de cualquier grado de inflamación vascular ($V>0$ en vez de V3).

Sobrevida de los injertos positivos para RHCA según criterios de Banff de 2013.

Un estudio retrospectivo reciente [15] describió la sobrevida renal de injertos con RHCA detectado con los criterios de Banff de 2013. En un periodo de 6 años, entre 1722 receptores de injerto renal se encontraron 123 que cumplieron criterios para RHCA. La media para el diagnóstico fue de 5.6 ± 3.8 años. De estos, el 76% perdieron la función del injerto por RHCA, en promedio 1.9 años después del diagnóstico. Se asociaron a la pérdida del injerto la presencia de ADE en niveles altos y la cronicidad hallada en la biopsia al momento del diagnóstico. Asimismo, el tratamiento de RHA se asoció a una mejor sobrevida del injerto. Esta serie encontró que 98% de los casos clasificados como positivos para Banff 2013 lo fueron también para Banff 2007 (119/123), aumentando la detección de casos marginalmente.

Otro estudio retrospectivo unicéntrico reciente [16] encontró una diferencia importante tanto en la cantidad de casos detectados como en la capacidad de predicción de sobrevida del injerto al comparar el uso de ambos criterios. Se dio seguimiento a dos cohortes en que se buscó el diagnóstico de RHCA; en una (biopsias realizadas entre 2006 y 2013) los

hallazgos se clasificaron usando los criterios de Banff de 2007, y en la otra (biopsias realizadas entre enero y octubre de 2014) se clasificaron usando los criterios de Banff de 2013. En la cohorte que empleó los criterios de Banff de 2007 las curvas de supervivencia trazadas para los dos grupos de pacientes (positivos o no para RHCA) resultaron ser iguales y no se encontró una diferencia estadística entre ellas ($p=0.228$, por Log-Rank), lo cual sugiere que la clasificación de 2007 no es capaz de estratificar el riesgo de pérdida de la función del injerto. En la cohorte que empleó los criterios de Banff de 2013 sí se encontró una diferencia significativa en la supervivencia del injerto ($p=0.005$, por Log-Rank), siendo esta peor en los injertos que en algún momento tuvieron diagnóstico de RHCA. Del total de pacientes, 22 fueron clasificados como positivos a RHCA según Banff 2007, y 44 fueron clasificados como positivos a RHCA según los criterios de 2013, aumentando la detección de casos en 100%. Los hallazgos de este estudio sugieren que la modificación realizada a la clasificación logra estratificar el riesgo de disfunción a largo plazo del injerto en casos de RHCA, dando un sustento sólido a la necesidad de dar tratamiento a los casos identificados.

Hasta donde sabemos, no se han realizado estudios que aborden la supervivencia del injerto con base en el desarrollo únicamente de RHA, es decir, sin haber desarrollado necesariamente características histológicas de RHC.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las modificaciones a los criterios diagnósticos para RHA entre las clasificaciones de Banff de 2007 y de 2013 llevaron a la correcta identificación de casos que antes no era posible detectar. En nuestro medio el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento puede ser subóptimo por motivos económicos o de pobre apego, favoreciendo del desarrollo de ADE y de RHA. A ello se agregan factores raciales que podrían influir en la respuesta inmunológica. Por ello, la correcta identificación de casos de RHA justifica el aumento de la inmunosupresión e idealmente un curso de tratamiento completo contra RHA, antes que los cambios crónicos por rechazo humoral sean irreversibles. Todo ello nos hace plantear la siguiente interrogante: ¿Tiene la clasificación de Banff de 2013 una mejor capacidad que la de 2007 para predecir la sobrevida del injerto en nuestro medio?

3. JUSTIFICACIÓN

El rechazo crónico mediado por anticuerpos es la principal causa de pérdida de función del injerto. Se sabe que la clasificación de Banff de 2013 puede aumentar en hasta 100% la detección de casos activos y tiene una mayor precisión para predecir el desenlace renal. En otras palabras, es capaz de identificar el riesgo de disfunción del injerto.

La clasificación de Banff de 2013 es usada de manera sistemática en nuestro centro desde su publicación. Sin embargo, no conocemos el impacto en la predicción de sobrevida del injerto que ha tenido. La intención del presente estudio es comparar la sobrevida del injerto con base en el estado de RHA (presente o ausente) asignado por las clasificaciones de Banff de 2013 y de 2007. De encontrarse una mejor capacidad de predicción con la nueva clasificación, el mayor número de casos encontrados permitirá aumentar la cantidad de pacientes que reciban tratamiento óptimo y, por ende, asegurar una mayor sobrevida a la función del injerto.

4. HIPÓTESIS

La clasificación modificada de Banff de 2013 tiene una mejor capacidad para identificar a los pacientes en riesgo de pérdida de la función del injerto debido a RHA.

5. OBJETIVOS

Objetivo primario:

- Comparar la capacidad para predecir la sobrevida de la función del injerto renal entre la clasificación Banff de 2013 y Banff de 2007 en pacientes sometidos a biopsia del injerto por cualquier indicación.

Objetivos secundarios:

- Determinar el número de casos de RHA diagnosticados por Banff de 2013 y por Banff de 2007.
- Describir el desenlace clínico de los casos clasificados como positivos para RHA por Banff 2007 y de los clasificados positivos para RHA por Banff de 2013.

6. PACIENTES Y MÉTODOS

Descripción general del estudio.

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes receptores de trasplante renal en seguimiento en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). Se revisaron las biopsias de injerto realizadas desde 2004, año a partir del cual se ha contado de manera constante con la tinción para C4d en dicha institución. De un total de 1040 injertos se incluyeron 201, seleccionados por muestreo. Con dicha información se determinó si durante la vida del injerto cumplió o no criterios para rechazo

humoral activo (RHA) según la clasificación de Banff de 2013, y si los cumplió o no para la clasificación de Banff de 2007. Se describieron las características clínicas de la población en estudio. Se definieron como desenlaces primarios la pérdida de la función del injerto (tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI menor a 15 ml/min/m² o inicio post-trasplante de terapia de reemplazo de la función renal, ambas sin posibilidad de revertirse) y la muerte del paciente. Otros desenlaces documentados fueron duplicación no reversible de la concentración sérica de creatinina considerada como basal y casos nuevos de micro y macroalbuminuria no reversibles. Se trazaron curvas de Kaplan-Meier para la sobrevida de los injertos que cumplieron criterios para RHA Banff 2013 contra los que no los cumplieron, y se trazaron curvas de sobrevida de los injertos que cumplieron criterios para RHA Banff 2007 contra los que no lo cumplieron.

Tipo de estudio y población.

Se trata de un estudio de cohorte comparativo, retrospectivo, y observacional llevado a cabo en un solo centro. La población en estudio consistió en pacientes receptores de trasplante renal con seguimiento en el INCMNSZ que fueron sometidos a biopsia renal por cualquier indicación.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Criterios de inclusión.

- Haber recibido un trasplante renal, por ERCt de cualquier etiología.
- El trasplante pudo haber sido realizado en el INCMNSZ o en otra institución, siempre y cuando se cuente con información clínica e histopatológica suficiente para determinar los desenlaces y la presencia o ausencia de RHA.
- Haber sido sometido a biopsia del injerto por cualquier indicación.

Criterios de exclusión.

- Hallazgos en el examen histopatológico diferentes a rechazo que afectan la sobrevida de la función renal. Estos incluyen:

- Glomerulopatías primarias o secundarias, en recurrencia o *de novo*.
- Depósito de inmunocomplejos, aunque no se integre por completo el diagnóstico de una glomerulopatía específica.
- Microangiopatía trombótica.
- Evidencia de virus BK en histopatología y/o carga viral positiva en sangre u orina.
- Información incompleta.

Desenlaces.

Desenlaces primarios:

- Pérdida de la función del injerto, definida como:
 - Tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) menor a 15 ml/min/m², calculada por CKD-EPI.
 - Inicio post-trasplante de terapia de reemplazo de la función renal.
- Muerte del paciente.

Desenlaces secundarios:

- Duplicación no reversible de la creatinina sérica considerada basal.
- Desarrollo no reversible de microalbuminuria (albúmina urinaria mayor 30 mg en recolección de orina de 24 horas).
- Desarrollo no reversible de macroalbuminuria (albúmina urinaria mayor 300 mg en recolección de orina de 24 horas).

Variables.

Características basales:

Sexo, fecha de nacimiento, causa de ERt, fecha de ERt, uso de terapia sustitutiva de la función renal (TS) previo al trasplante, fecha de inicio de terapia sustitutiva, diagnóstico de diabetes mellitus en cualquier momento, antecedente de trasplante renal previo.

Variables relacionadas al trasplante renal y periodo post-trasplante:

Fecha de trasplante del injerto en estudio, grupo ABO y Rh del receptor, porcentaje de positividad de panel reactivo de anticuerpos contra antígeno leucocitario humano de grupo I (PRA grupo I) pretrasplante, porcentaje de positividad para PRA grupo II pretrasplante, número de haplotipos en común entre donador y receptor, tiempo de isquemia caliente (minutos), tiempo de isquemia fría (horas), función retardada del injerto, tipo de donador (cadavérico, vivo no relacionado, vivo relacionado), edad del donador, sexo del donador, último valor de creatinina sérica conocido del donador, grupo ABO y Rh del donador, uso de fármacos intravenosos en el receptor para el proceso de inducción peritrasplante, fármacos usados en la inducción (anticuerpos antitimocito de conejo o *timoglobulina*, basiliximab, daclizumab), esquema inicial de fármacos inmunosupresores de mantenimiento (prednisona, antiproliferativos, inhibidores de la calcineurina, inhibidores de mTOR, belatacept), edad al momento del trasplante, valor de creatinina sérica considerada como basal (6 a 12 meses post-trasplante), TFGe por CKD-EPI considerada como basal (calculada con la creatinina sérica basal).

Variables relacionadas a desenlaces primarios y seguimiento:

Falla del injerto, fecha de falla del injerto, causa de falla del injerto, fecha de último seguimiento, muerte como evento que determinó el fin del seguimiento, fecha de muerte, causa de muerte, función del injerto preservada (TFGe > 15 ml/min) al momento de la muerte.

Variables relacionadas a desenlaces secundarios:

Duplicación no reversible de la creatinina sérica basal (duplicación de creatinina), fecha de duplicación de creatinina sérica, desarrollo de microalbuminuria de manera persistente, fecha en que presentó microalbuminuria de manera persistente por primera vez, desarrollo de macroalbuminuria de manera persistente, fecha en que presentó macroalbuminuria de manera persistente por primera vez.

VARIABLES RELACIONADAS A CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EVENTOS INMUNOLÓGICOS:

Cambios histológicos relacionados a eventos inmunológicos celulares:

Desarrollo de alteraciones limítrofes (AL) para rechazo celular y fecha en que estos se documentaron por primera vez, rechazo celular agudo (RCA) y fecha en que este se documentó por primera vez, rechazo celular crónico (RCC) y fecha en que este se documentó por primera vez.

Cambios histológicos relacionados a eventos inmunológicos agudos mediados por anticuerpos:

Desarrollo de cambios sugerentes de RHA y fecha en que estos se documentaron por primera vez, desarrollo de RHA según Banff de 2013 y fecha en que este se documentó por primera vez, desarrollo de RHA según Banff de 2007 y fecha en que este se documentó por primera vez.

Diferencia en la frecuencia de injertos con RHA Banff 2013 y Banff 2007:

Número de injertos en que únicamente se cumplieron criterios para RHA Banff 2013 (no cumplieron criterios para RHA Banff 2007), número de injertos que en una misma biopsia cumplieron criterios para RHA Banff 2013 y RHA Banff 2007 de manera simultánea, número de injertos en que se cumplieron criterios para RHA Banff 2013 y en una biopsia posterior se cumplieron criterios para Banff 2007, meses de rezago entre haber cumplido criterios para RHA Banff 2013 y RHA Banff 2007.

En injertos que cumplieron criterios para RHA Banff 2013 y no cumplieron de manera sincrónica criterios para RHA Banff 2007:

Número de casos en que el diagnóstico de RHA fue atribuible a $G+PTC \geq 2$, número de casos en que el diagnóstico de RHA fue atribuible a las modificaciones en criterios de positividad para C4d (IF C4d ≥ 2 , IHQ C4d ≥ 1).

Cambios histológicos relacionados a eventos inmunológicos crónicos y crónicos activos mediados por anticuerpos:

Desarrollo de RHC y fecha en que este se documentó por primera vez, desarrollo de RHCA según Banff de 2013 y fecha en que este se documentó por primera vez, desarrollo de RHCA según Banff de 2007 y fecha en que este se documentó por primera vez.

Procedimientos.

Se revisó el registro de biopsias de injerto renal y se encontraron 1040 pacientes sometidos a biopsia de injerto entre enero de 2004 y mayo de 2015. Se incluyeron 201 injertos para el presente estudio.

Puesto que las características histológicas de las biopsias realizadas en el INCMNSZ entre 2004 e inicios de 2007 no fueron descritas con la nomenclatura empleada actualmente, una nefropatóloga experta en histopatología de injerto renal revisó cada una de dichas biopsias y consignó los hallazgos. Todas las biopsias cuyas características fueron consignadas desde un principio con la nomenclatura vigente fueron evaluadas por la misma especialista y no fueron revisadas nuevamente.

Los datos clínicos de los pacientes fueron obtenidos del expediente. Las variables clínicas, de laboratorio e histopatológicas fueron consignadas en un instrumento de captura en papel (ver **Anexo 1**). Con base en los hallazgos histopatológicos se determinó para cada uno de los injertos el desarrollo de RHA según los criterios de Banff de 2013 y de 2007. Se documentó también el desarrollo de todas las categorías de eventos inmunológicos demostrables por biopsia: alteraciones limítrofes, rechazo celular agudo, rechazo celular crónico, cambios sugerentes de rechazo humoral, RHA Banff 2013 y por Banff 2007, RHCA por Banff 2013 y por Banff 2007, y rechazo humoral crónico.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva según el nivel de medición de las variables. Las variables categóricas se mostraron como frecuencia y proporciones. Aquellas con distribución normal son presentadas como media y desviación estándar, mientras que aquellas con distribución anormal son presentadas con mediana y rango intercuartilar. Para el análisis de sobrevida se emplearon curvas de Kaplan-Meier con prueba de log-rank. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

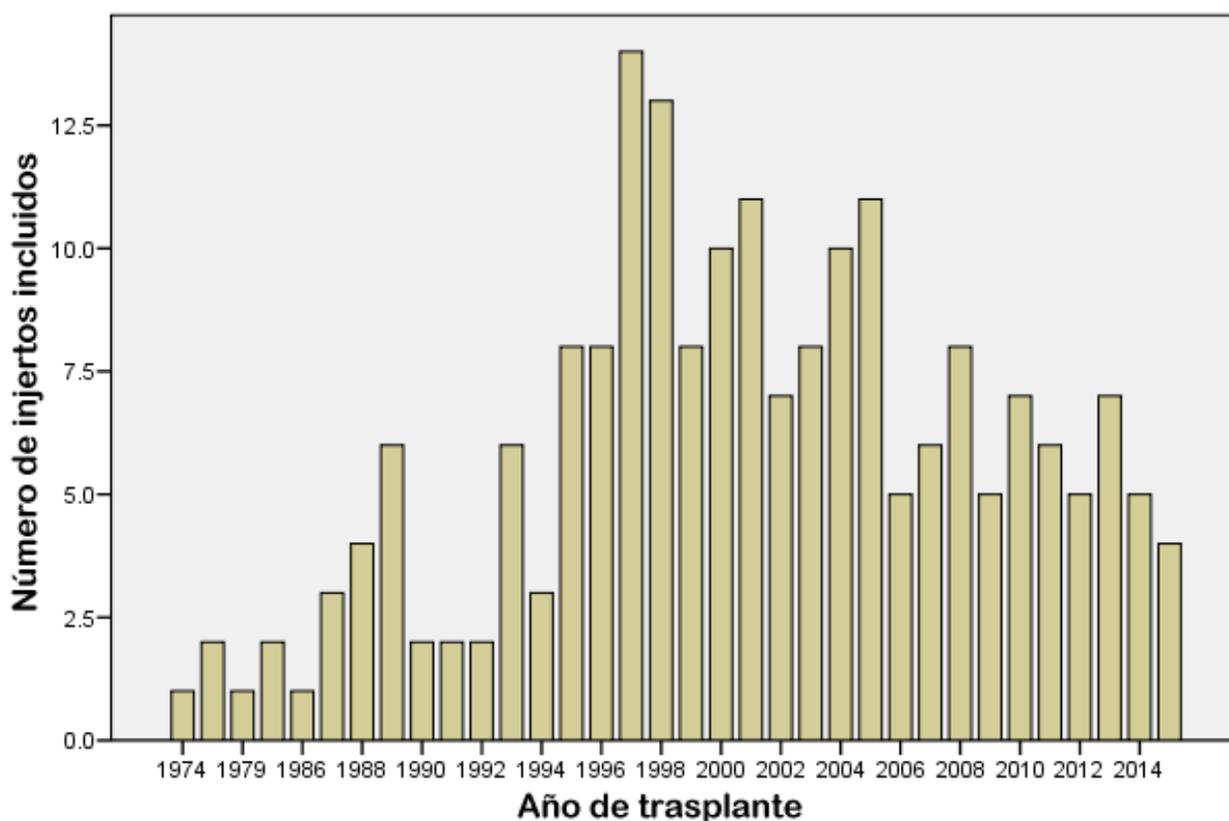
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por tratarse de un estudio observacional retrospectivo, no implicó riesgos ni molestias a los pacientes incluidos. El estudio fue autorizado por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (ver **Anexo 2**). Puesto que las posibles intervenciones terapéuticas (aumento de inmunosupresión o inicio de tratamiento parenteral para RHA) se llevaron a cabo en el pasado según el juicio del médico tratante, y debido a que los resultados obtenidos fueron manejados de manera confidencial, no se consideró necesario elaborar un consentimiento informado ni hoja de información al paciente.

9. RESULTADOS

1. Población en estudio y características basales de receptores e injertos.

Se siguió la evolución de 201 injertos renales a lo largo de 13.9 ± 7.9 años, con un seguimiento mínimo de 1.4 años. Durante este lapso fueron sometidos a un total de 537 biopsias (2.7 ± 1.6 por injerto, mínimo 1, máximo 9). Los trasplantes fueron realizados entre 1974 y 2015 (ver **Gráfica 1**). Como se comenta en la sección de “Material y métodos”, no se incluyeron casos de glomerulopatías recidivantes, *de novo*, ni infección por virus BK, pues son entidades que reducen la sobrevida del injerto de manera independiente al desarrollo de eventos inmunológicos.



Gráfica 1. Número de injertos incluidos por año de trasplante, n=201.

A continuación se describen las características de la población. La distribución entre hombres y mujeres fue prácticamente igual (sexo masculino 53%). La mayoría de los pacientes requirió terapia sustitutiva de la función renal antes al trasplante (90%), habiendo pasado un promedio de 39 meses en diálisis. El tipo de donador más frecuente fue vivo, tendencia que se ha mantenido estable en México a lo largo de décadas. Menos de la mitad de los receptores compartían algún haplotipo (1 o 2) con el donador, y más de

la mitad tenían algún grado de sensibilización contra HLA, contando con un panel reactivo de anticuerpos (PRA) mayor a 0%. Alrededor de un cuarto de los receptores contaban con determinación de PRA (56/201) y ADE (61/201) previo al trasplante. La aparente discordancia entre la cantidad de pacientes cuyos PRA y ADE se midieron pretrasplante se debe a los casos de receptores que compartían 2 haplotipos con el donador pues, a pesar de no haberse realizado la medición de ADE, es obvio que no pueden existir anticuerpos anti-HLA del donador antes ni después del trasplante y se consignaron como negativos.

Tabla 1. Características basales de la población, n=201.		
Variable	n	%
Demografía		
Sexo masculino	107	53.2
Edad al trasplante	37.94 ±12.9	
Terapia sustitutiva (TS)		
TS pretrasplante	180	89.6
Meses en diálisis (n=180)	39.2 ±36.9	
Trasplante renal previo	21	10.4
Grupo sanguíneo		
O	153	76.1
A	34	16.9
B	13	6.5
AB	1	0.5
Tipo de donador		
Vivo relacionado (VR)	111	55.2
Cadavérico (DC)	74	36.8
Vivo no relacionado (VNR)	16	8
Número de haplotipos en común		
0	106	52.7
1	71	35.3
2	22	10.9
Valores de panel reactivo de anticuerpos (PRA)		
Sin información disponible	145	72.1
%PRA clase I >0, n=56	29	51.8
%PRA clase II >0, n=56	29	51.8
%PRA clase I, mediana (min-max), n=56	1 (0-90)	
%PRA clase II, mediana (min-max), n=56	1 (0-87)	
Anticuerpos donador-específico (ADE) pretrasplante		
Sin información disponible	140	63.7
Sí ADE	13	6.5
No ADE	48	29.8

Las causas de ERcT como motivo de trasplante se desglosan a continuación. Las más frecuentes fueron causa desconocida (46/201, 23%) y nefropatía diabética (33/201, 16%). También fueron frecuentes las glomerulopatías no identificadas antes del desarrollo de ERcT (24/201, 12%), glomerulopatías primarias (22/201, 11%), pérdida del injerto previo (21/201, 10%) y nefritis lúpica (19/201, 9%), padecimientos relacionados al sesgo poblacional de nuestro centro, un hospital de referencia para este tipo de pacientes.

Tabla 2. Causa de ERcT, n=201.				
Causa (general)	n	%	Causa (específica)	n
Desconocida	46	23		
Nefropatía diabética	33	16.4		
Glomerulopatías no identificadas	24	11.9		
Glomerulopatías primarias	22	10.9	Focal y segmentaria	13
			IgA	5
			Membranosa	2
			Membranoproliferativa	2
Pérdida de injerto previo	21	10.4		
Nefritis lúpica	19	9.4		
Condiciones hereditarias	14	7	Enfermedad renal poliquística	11
			Síndrome de Alport	3
Reflujo u obstrucción	14	7	Reflujo vesico-ureteral	6
			Tuberculosis urinaria	4
			Litiasis	2
			Obstrucción no especificada	2
Nefritis túbulo-intersticial crónica	4	2		
Otros	4	2	Lesión renal aguda	1
			Enfermedad de Fabry	1
			Nefrectomía (carcinoma renal)	1
			Nefropatía asociada a VIH	1

Los tiempos de isquemia caliente fueron uniformes a lo largo de todas las donaciones. Como es esperable, la isquemia fría fue notablemente mayor en casos de donante cadavérico, y por ello se reporta por separado de las de donadores vivos. Apenas un 38% recibió inducción pretrasplante, lo cual refleja el largo periodo a lo largo del cual se realizaron los trasplantes: alrededor del 50% de los injertos en estudio fueron trasplantados a partir del 2000, época en la que nuestro centro adoptó esquemas de inducción en relación al riesgo inmunológico pretrasplante del paciente como estándar de tratamiento. El tipo de agente de inducción usado también se encuentra en relación al año del trasplante. En esta serie se encontró un predominio de daclizumab, fármaco

retirado del mercado alrededor de 2009 en favor de basiliximab, un agente con la misma potencia, menos efectos adversos, y posología más cómoda. La mayoría de los injertos recibieron inmunosupresión inicial de mantenimiento con esquemas de 3 fármacos. También debido a las fechas de trasplante, el estándar de tratamiento actual (prednisona, micofenolato de mofetilo y tacrolimus) se usó de manera inicial únicamente en 32% de los casos. En pocos casos se usó everolimus o belatacept como parte de la inmunosupresión inicial, y se trató de casos para ensayos clínicos multicéntricos.

Tabla 3. Isquemia, inducción, y mantenimiento inicial		
Variable.	n	%
Tiempos de isquemia		
Isquemia caliente, min (media±DE), n=82	6.3	±4.4
Isquemia fría para DC, h (media±DE), n=53	20.1	±6.0
Isquemia fría para DV, h (media±DE), n=68	0.9	±0.4
Recibió inducción, n=201		
No	113	56.2
Sí	76	37.8
Sin información disponible	12	6.0
Agentes de inducción, n=76		
Daclizumab	29	38.2
Timoglogulina	25	32.9
Basiliximab	19	25.0
Esquemas con 2 fármacos	3	3.9
Agentes de mantenimiento inicial, n=201		
PDN-AZA-CyA	84	41.8
PDN-MMF-FK	65	32.3
PDN-AZA	21	10.4
PDN-AZA-FK	15	7.5
PDN-MMF-CyA	5	2.5
PDN-CyA	3	1.5
PDN-MMF-EVE	2	1.0
PDN-MMF-BELA	2	1.0
Sin información disponible	4	2.0

DC donador cadavérico, DV donador vivo, PDN prednisona, AZA azatioprina, CyA ciclosporina A, MMF micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico, FK tacrolimus, EVE everolimus, BELA Belatacept.

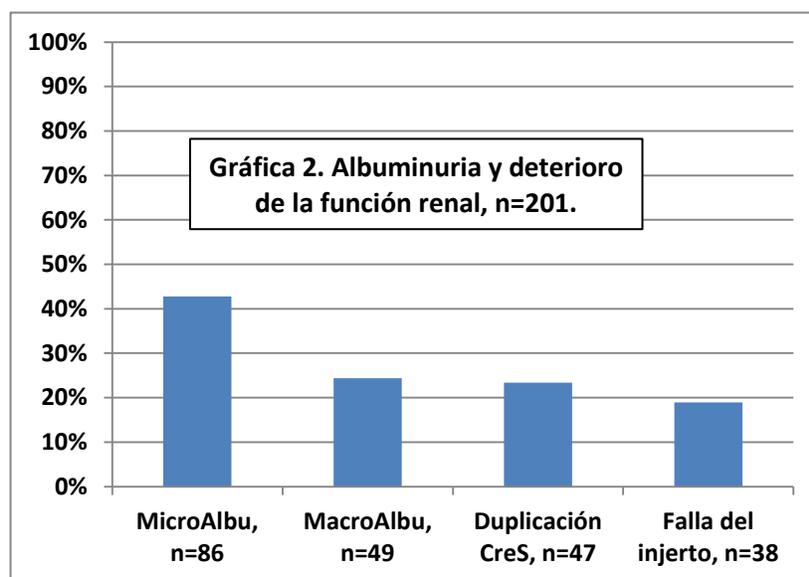
La función renal postrasplante fue buena, con una TFGe basal por CKD-EPI promedio de 73.26±17.6ml/min. Esta fue calculada con la creatinina sérica estable considerada como

basal en los 6 a 12 meses postrasplante. Únicamente 15 injertos presentaron función retardada, todos ellos en relación a necrosis tubular aguda (NTA) postrasplante en injertos de donador cadavérico con extensos tiempos de isquemia fría.

Tabla 4. Función renal postrasplante, n=201.		
Variable	n	%
Función renal postrasplante		
Función retardada	15	7.5
Creatinina sérica basal mg/dl (media±DE)	1.14 ±0.25	
TFGe basal ml/min (media±DE)	73.26 ±17.6	

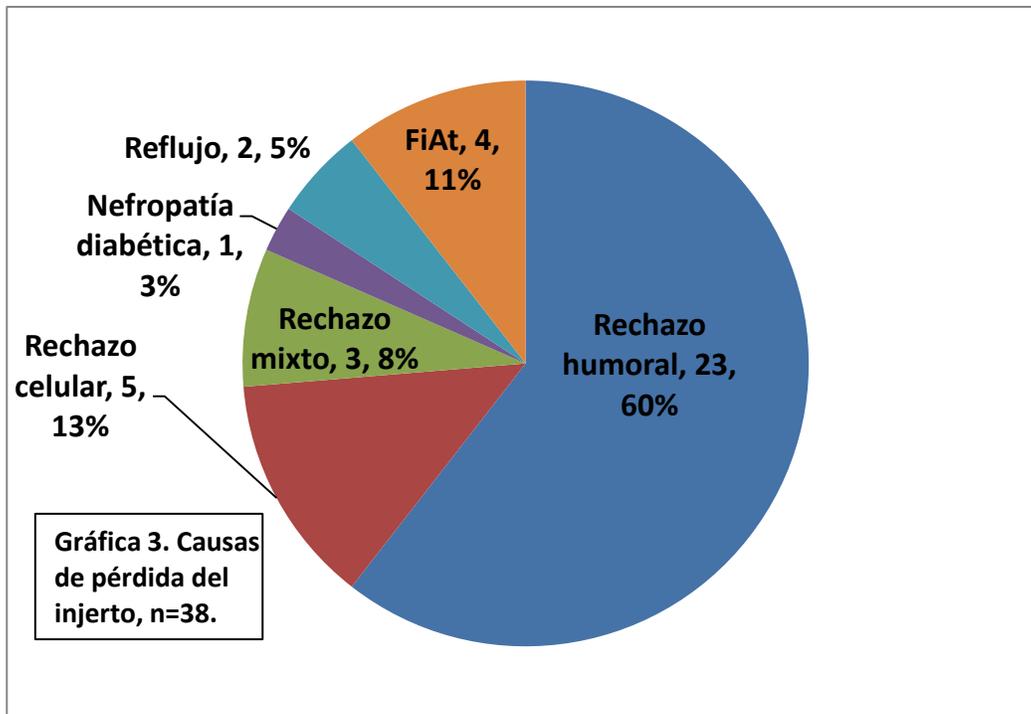
2. Evolución del injerto y desenlaces.

Se determinó la frecuencia de albuminuria y de duplicación de la creatinina sérica basal, considerados factores de progresión en el deterioro de la función del injerto. Se consideró el desarrollo de estos eventos únicamente cuando fueron persistentes a lo largo del tiempo, es decir, no estuvieron en relación a episodios agudos como lesión renal aguda o eventos inmunológicos activos. A lo largo del seguimiento, 43% desarrollaron microalbuminuria y 24% desarrollaron macroalbuminuria. La duplicación de creatinina sérica se documentó en 47 casos (23% de la muestra). El desenlace principal en estudio, la pérdida de la función del injerto, se documentó en 38 casos, lo cual representa 19% del total de la muestra.



Las principales causas de pérdida del injerto se encuentran en relación a eventos inmunológicos, siendo responsables de 31 de las 38 pérdidas. El rechazo humoral tuvo

mayor frecuencia, pues fue causa de pérdida de 23 injertos, además de 3 casos en que fue componente de rechazo mixto. Las causas menos frecuentes incluyeron nefropatía diabética, reflujo vesico-ureteral, y fibrosis y atrofia tubular de etiología no determinada.



Al final del seguimiento la mayoría de los portadores de injerto se encontraban vivos (87%). De estos, 142 injertos (81%) se encontraban con función conservada (TFGe>15 ml/min). Al momento del fallecimiento 21 trasplantados (77% de los fallecidos) tenían un injerto funcional. La relación entre injertos con función preservada y con pérdida de la función al final del seguimiento fue similar en trasplantados vivos y en trasplantados que fallecieron, con aproximadamente 4 injertos funcionales por cada pérdida. A continuación se detalla el estado vital de los receptores de trasplante y la función del injerto.

Estado del paciente	n	%	Estado funcional del injerto	n	% (de estado del paciente)	% (de 201)
Vivo	174	87.1	Funcional	142	81.6	70.7
			Pérdida	32	18.4	15.9
Fallecido	27	12.9	Funcional	21	77.8	10.4
			Pérdida	6	22.2	3

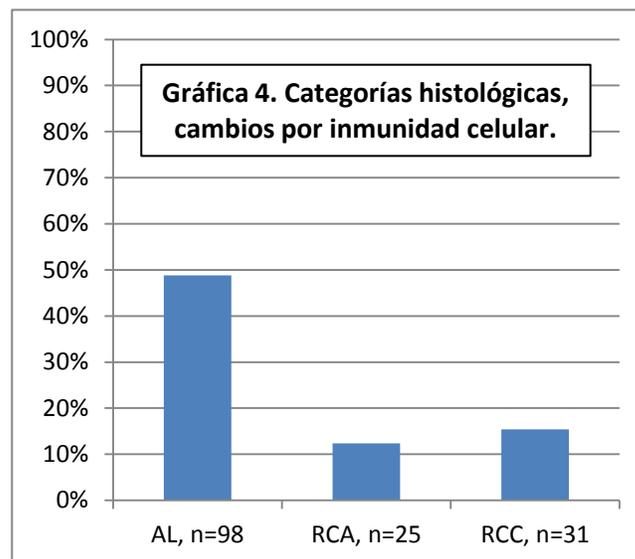
Las muertes se debieron principalmente a infección grave (52%) y eventos cardiovasculares mayores (37%). Únicamente 2 pacientes (7.4%) fallecieron como complicación de una neoplasia maligna.

Tabla 6. Causas de muerte, n=27.

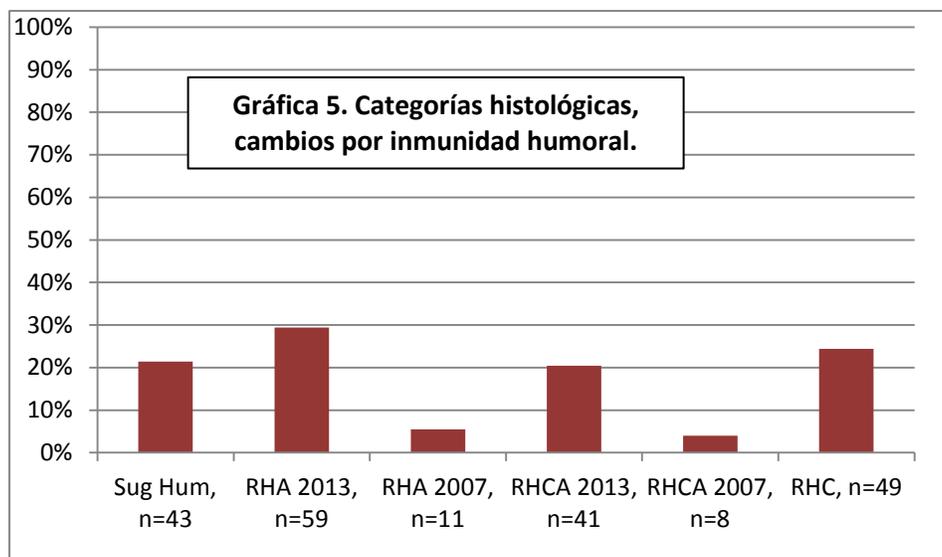
Causa general	n	%	Causa específica	n
Infección	14	51.9	Neumonía	7
			Sepsis abdominal	2
			Pielonefritis	1
			Celulitis	1
			Bacteremia	1
			Histoplasmosis	1
			Citomegalovirus	1
Cardiovascular	10	37	Infarto al miocardio	6
			Arritmia	3
			Evento vascular cerebral	1
Cáncer	2	7.4	Páncreas	1
			Leucemia	1
Otro	1	3.7	Pancreatitis	1

3. Eventos inmunológicos y hallazgos histológicos.

Se presentaron alteraciones limítrofes para rechazo celular en casi la mitad de los injertos que fueron seguidos (49%). El 12% de los injertos presentó en algún momento rechazo celular agudo. Se encontraron cambios crónicos por rechazo celular en 15% de los injertos. No se estudió la asociación de rechazo celular con el desenlace renal.



Se encontraron cambios sugerentes de rechazo humoral en 21% de los injertos. Se cumplieron criterios histológicos para RHA según la clasificación de 2013 en 59 injertos (29%). En comparación, se cumplió en 11 injertos con los criterios histológicos para RHA según la clasificación de Banff de 2007, una proporción 5 veces menor que al usar la clasificación más reciente. Los casos de RHCA detectados por Banff 2013 fueron 41 y por Banff 2007 solo 8, conservando la proporción 5:1 encontrada para RHA 2013:2007.



Entre los casos de RHA diagnosticados por Banff de 2013 la vasta mayoría (48/59 casos, 81%) cumplió criterios únicamente según la nueva clasificación. En únicamente 11 casos se cumplieron criterios de RHA según Banff de 2007; 4 de ellos cumplieron criterios tanto para Banff 2013 como para Banff 2007 al mismo tiempo, y 7 los cumplieron en una fecha posterior. En promedio, el tiempo por el cual el diagnóstico de RHA por Banff de 2013 antecedió al diagnóstico de RHA por Banff de 2007 fue de 10 meses (mínimo 2, máximo 53 meses). El aumento en el número de casos detectados puede ser atribuido en su vasta mayoría al nuevo criterio de interacción endotelio-anticuerpo de G+PTC \geq 2 (43 de 48 casos). La reducción en el límite inferior para C4d contribuyó con la detección con 13 casos. Estas categorías no son mutuamente excluyentes; de hecho, en 7 de los 48 casos de RHA diagnosticados exclusivamente por Banff 2013 ambos nuevos criterios se cumplieron en la misma biopsia.

Tabla 6. Frecuencia de RHA (y RHCA) diagnosticado por Banff 2013		
Variable	n	%
RHA 2013, n=59		

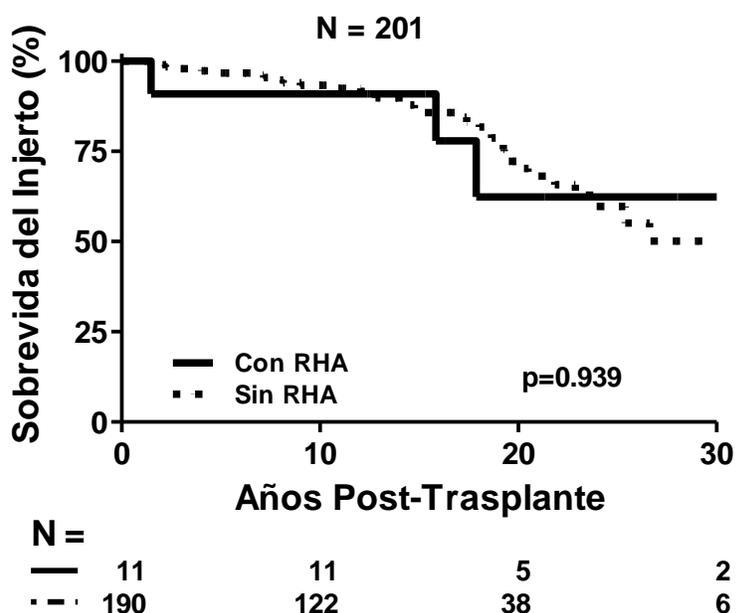
a) RHA solamente según Banff 2013, nunca según Banff 2007	48	81.3
b) RHA según Banff 2013 y 2007, al mismo momento	4	6.8
c) RHA inicialmente según Banff 2013 y en fecha posterior según Banff 2007	7	11.9
Meses de anticipación en casos de (c), mediana (min-max)*	10 (2-53)	
Aumento en casos de RHA detectados por Banff 2013**, n=48		
Atribuible a G+PTC≥2	43	89.5
Atribuible a menor valor de corte para C4d	13	27

** Estas categorías no son mutuamente excluyentes y, por ello, la suma de sus casos excede el total de n=48.

4. Sobrevida del injerto en relación a rechazo humoral agudo (RHA).

Se trazaron las curvas de sobrevida de los injertos con y sin RHA según la clasificación de Banff de 2007. Ambas curvas muestran el mismo comportamiento a lo largo del seguimiento. El valor de p por Log-Rank no fue significativo, lo cual indica que la sobrevida del injerto no fue diferente entre los grupos con y sin rechazo humoral. En otras palabras, la clasificación de Banff 2007 no es capaz de discriminar el riesgo de pérdida de injerto.

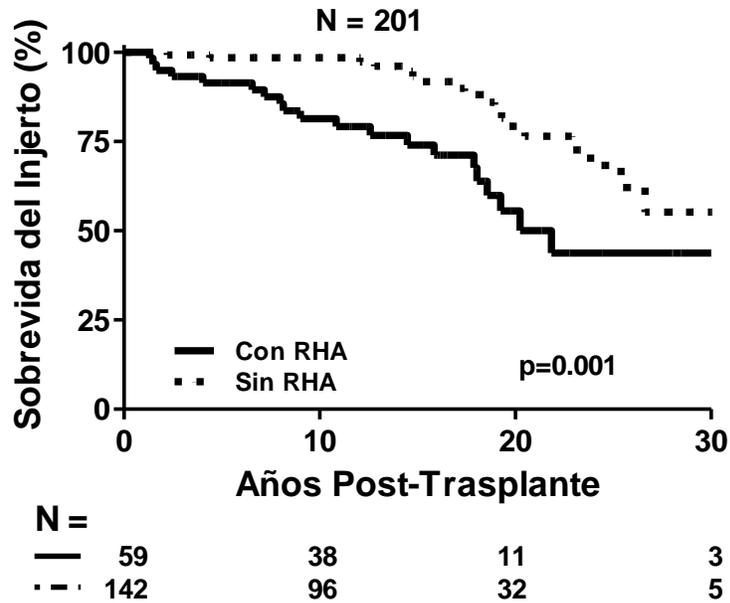
Gráfica 6. Sobrevida del injerto con y sin RHA según Banff de 2007.



Se trazaron las curvas de sobrevida de los injertos con y sin RHA según la clasificación de Banff de 2013. Estas se separan a partir del segundo año postrasplante, mientras el grupo

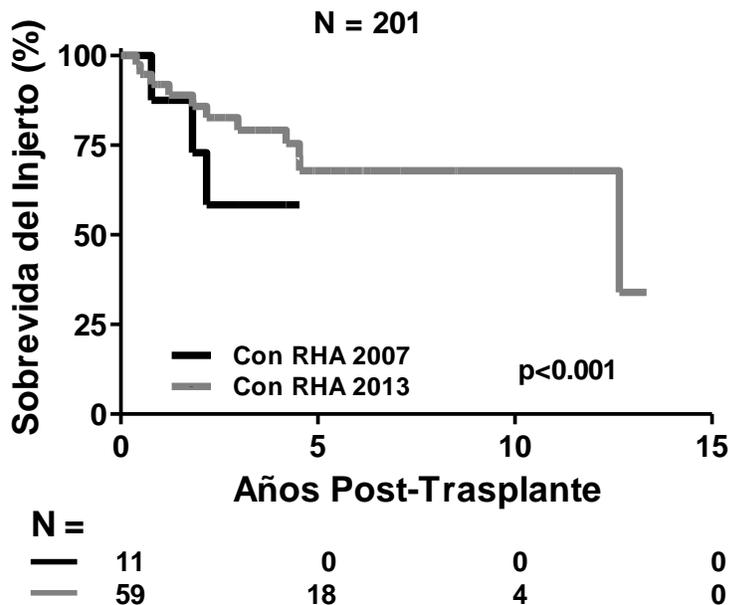
con RHA acumula pérdidas. El valor de p por Log-Rank fue de 0.001, lo cual confirma que la supervivencia renal es diferente para cada uno de los grupos.

Gráfica 7. Supervivencia del injerto con y sin RHA según Banff de 2013.



Se comparó la curva de supervivencia del grupo de injertos con diagnóstico de RHA según Banff 2013 con la curva de supervivencia del grupo de injertos con diagnóstico de RHA según Banff de 2007. Rápidamente las curvas se separan y antes de 5 años no quedan más pacientes en riesgo del evento (pérdida del injerto) en el grupo de RHA por Banff de 2007. La diferencia observada tiene significancia estadística, con una p por Log-Rank de 0.001.

Gráfica 8. Supervivencia del injerto con y sin RHA según Banff de 2013.



10. DISCUSIÓN

El presente estudio encontró que la clasificación de Banff de 2013 diagnostica más casos de rechazo humoral agudo (RHA) que la clasificación de 2007, y gracias a esto consigue estratificar el riesgo de pérdida del injerto. Al trazar las curvas de supervivencia para el grupo de injertos con RHA y para el grupo sin RHA según la clasificación de 2007, se observó que estas tenían el mismo comportamiento, según demostró el valor de p por prueba de Log-Rank (ver **Gráfica 6**). Los resultados de este estudio implican que una gran cantidad de casos con RHA no son detectados por la clasificación de 2007 y, al sumarse al grupo “sin rechazo”, contribuyen a que este tenga una supervivencia menor. En otras palabras, el diagnóstico de RHA según la clasificación de 2007 no estratifica el riesgo de pérdida del injerto, pues es el mismo en injertos con y sin RHA. El hecho de que el total de pérdidas del injerto en el grupo de RHA 2007 se presente años antes que la pérdida de los injertos del grupo de RHA 2013 (ver **Gráfica 8**) indica que no solamente se detectan menos casos, sino que estos se detectan de manera tardía, cuando el pronóstico se espera malo y una maniobra terapéutica tiene poco o ningún impacto, y acaban por perderse al poco tiempo del diagnóstico. El hecho de que la clasificación de 2013 detecte más casos y que esto modifique el comportamiento de las curvas de supervivencia (ver **Gráfica 6**) implica que identifica casos con un riesgo aumentado de pérdida del injerto y valida a esta clasificación como una estrategia para guiar el tratamiento, más allá de ser sólo una herramienta descriptiva.

La clasificación de 2007 detectó 11 injertos con RHA (5.5%), mientras que la de 2013 detectó 59 (29%), cinco veces más casos. La mayoría de ellos (43) se debió al criterio de $G+PTC \geq 2$. Estos hallazgos son diferentes a los descritos en publicaciones recientes. El estudio de Redfield *et al* [15] encontró un aumento marginal en la detección de casos (119 por Banff 2007 y 123 por Banff 2013), aunque únicamente describieron casos de rechazo humoral crónico activo (RHCA), y no RHA. En el estudio de De Serres *et al* [16] se detectó el doble de casos de RHCA (22 casos según Banff 2007 y 44 casos según Banff 2013), aunque en dos cohortes diferentes. En el presente trabajo se encontró que el aumento en la detección de injertos con RHCA también aumenta, habiendo detectado 41 injertos con

RHCA según Banff 2013 y 8 de ellos según Banff 2007. La magnitud de este aumento (aproximadamente 5:1) no se ha reportado en la literatura. Esto podría sugerir que el rendimiento de los ensayos para detectar C4d en nuestra institución no haya sido óptimo, limitando por un motivo técnico la cantidad de casos positivos a C4d que se pueden detectar y por tanto la de RHA, especialmente al usar los criterios de Banff 2007. Esta potencial limitación sugeriría que el criterio de $G+PTC \geq 2$ puede detectar casos de RHA en escenarios en que la viabilidad de una tinción de C4d confiable es limitada, y enfatiza el valor de este nuevo criterio en poblaciones con acceso a métodos diagnósticos similares a los nuestros.

La pérdida de la función en 23 de 38 injertos (60%) se debió a rechazo humoral, similar al 64% reportada en un gran estudio poblacional en Estados Unidos [2]. Esta prevalencia aumenta a 26 injertos (68%) si consideramos los 3 casos en que la pérdida de la función se atribuyó a rechazo mixto (tanto celular como humoral). Sin embargo, solamente 20 de los 26 injertos que se perdieron por rechazo humoral (77%) cumplieron criterios para RHA según Banff 2013 en algún momento. En otras palabras, en uno de cada 3 injertos perdidos por rechazo humoral no se detectó el rechazo en fase activa, lo cual es preocupante. Algunos de estos casos se presentaron en pacientes con seguimiento irregular y mal apego al tratamiento, quienes acudieron al servicio de Urgencias por deterioro de la función del injerto en relación a rechazo. Así, aunque la clasificación de 2013 aumenta notablemente la detección de casos, dista de ser perfecta y aún queda mucho por hacer para mejorar las estrategias de detección y diagnóstico.

Únicamente analizamos el cumplimiento de criterios histológicos (morfológicos y de interacción anticuerpo-endotelio) para RHA, sin tomar en cuenta la presencia de ADE circulantes, un criterio que incluso en la clasificación de 2013 sigue siendo una condición *sine qua non* para integrar el diagnóstico. Esta decisión se tomó debido a que no todos los pacientes contaban con la determinación de este parámetro. Sin embargo, el haber demostrado una diferencia en la sobrevida del injerto únicamente usando criterios histológicos podría implicar que estos son suficientes para toma de decisiones terapéuticas. Además, el RHA seronegativo a ADE es una entidad bien conocida, aunque

infrecuente. Es incluso posible que en revisiones futuras de la clasificación de Banff la seropositividad para ADE sea un criterio opcional al integrar el diagnóstico de RHA.

El periodo de seguimiento de los receptores de trasplante fue prolongado, y de este hecho se desprenden la mayoría de las deficiencias y fortalezas del estudio. La proporción de pacientes que recibió inducción peritrasplante, actualmente una estrategia considerada parte del estándar de tratamiento, fue baja, y esto podría reducir la sobrevida del injerto. Asimismo, la inconsistencia en la medición de PRA y ADE pretrasplante se debió a que antes de 2005 no se medían de manera sistemática. La calidad del seguimiento es una limitante adicional. Muchos pacientes abandonan el seguimiento en nuestro centro debido a motivos económicos, lo cual imposibilita realizar biopsias de manera regular y estudios de laboratorio e intervenciones oportunas y sin duda altera la medición de variables y desenlaces. No se estudió asociación de variables clínicas y de laboratorio con el desenlace debido a que no formó parte los objetivos del estudio.

A pesar de que los recursos diagnósticos completos para la detección de RHA y ADE han estado ampliamente disponibles únicamente los últimos 15 años, esto no parece ser relevante para clasificar a receptores que fueron trasplantados en décadas previas. De hecho, este estudio encontró que el principal motivo de aumento en la detección de casos de RHA es justamente la inclusión de G+PTC \geq 2, los cuales se detectan por biopsia, un recurso que siempre ha existido para la valoración del injerto renal. Tanto el tamaño de la muestra como el extenso tiempo de seguimiento vuelven posible extrapolar los hallazgos de este estudio a otras poblaciones, al tratarse de un escenario realista en la atención del paciente trasplantado en nuestro país y en otros entornos con sistemas de salud y economías comparables. Asimismo, la muestra es representativa de las características generales del receptor de trasplante en cuanto a demografía, uso de terapia sustitutiva, grupos ABO, y padecimientos de base que llevaron al trasplante, lo cual permite también la generalización de los resultados.

11. CONCLUSIONES

- La clasificación de Banff de 2013 detecta más casos de rechazo humoral activo (RHA) y consigue estratificar mejor el riesgo de pérdida del injerto.
- La clasificación de Banff de 2007 pasa por alto una gran cantidad de casos, lo cual imposibilita implementar un tratamiento adecuado de manera sistemática.
- La nueva clasificación justifica el inicio de maniobras terapéuticas en casos de RHA que antes no era posible identificar, potencialmente prolongando la supervivencia de un mayor número de injertos.
- El criterio de $G+PTC \geq 2$ (suma del puntaje de glomerulitis y capilaritis peritubular mayor o igual a 2) como equivalente de interacción anticuerpo-endotelio permite detectar casos de RHA en escenarios en que la viabilidad de una tinción de C4d confiable es limitada.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1]. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant.* 2011;11(3):450-62.
- [2]. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* 2012;12(2):388-99.
- [3]. Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Petersen VP, Fjeldborg O. Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet.* 1966 24;2(7465):662-5.
- [4]. Halloran PF, Wadgymar A, Ritchie S, et al. The significance of the anti-class I antibody response. I. Clinical and pathologic features of anti-class I-mediated rejection. *Transplant* 1990; 49:85–91.
- [5]. Halloran PF, Schlaut J, Solez K, Srinivasa NS. The significance of the anticlass I response II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anticlass I-like antibody. *Transplant* 1992; 53:550–555.
- [6]. Feucht HE, Felber E, Gokel MJ, et al. Vascular deposition of complement-split products in kidney allografts with cell-mediated rejection. *Clin Exp Immunol* 1991; 86:464–470.
- [7]. Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int* 1993; 43:1333–1338.
- [8]. Sis B, Halloran PF. Endothelial transcripts uncover a previously unknown phenotype: C4d-negative antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15(1):42-8.
- [9]. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation.* 2010 15;90(1):68-74.

- [10]. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int.* 1999;55(2):713-23.
- [11]. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant.* 2008;8(4):753-60.
- [12]. Sis B, Jhangri GS, Bunnag S, Allanach K, Kaplan B, Halloran PF. Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates antibody-mediated damage despite lack of C4d staining. *Am J Transplant.* 2009;9(10):2312-23.
- [13]. Mengel M, Sis B, Haas M, et al; Banff meeting report writing committee. Banff 2011 Meeting report: new concepts in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2012;12(3):563-70.
- [14]. Haas M, Sis B, Racusen LC, et al. Banff meeting report writing committee. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant.* 2014;14(2):272-83.
- [15]. Redfield RR, Ellis TM, Zhong W, et al. Current Outcomes of Chronic Active Antibody Mediated Rejection - A Large Single Center Retrospective Review Using the Updated BANFF 2013 Criteria. *Hum Immunol.* 2016;77(4):346-52.
- [16] De Serres SA, Noël R, Côté I, et al. 2013 Banff Criteria for Chronic Active Antibody-Mediated Rejection: Assessment in a Real Life Setting. *Am J Transplant.* 2016; 16: 1516–1525.

13. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos.
(3 hojas, inicia en la página siguiente)



Registro	Fecha de ingreso INNSZ
----------	------------------------

**Comparación de la capacidad para predecir la sobrevida del injerto renal:
Clasificación de Banff de 2007 versus Banff de 2013**

Identificación.

Nombre: _____	Sexo: ____	Fecha de nacimiento: _____
Causa ERCt*: _____	Fecha ERCt*: _____	Edad ERCt*: <input type="text"/>
Requirió TS**(0/1): ____	Fecha de inicio: _____	Tiempo en diálisis: <input type="text"/> meses
DM ever: ____		

Detalles TR*.**

Inj.Previo(0/1):__	Fecha TR: _____	Grupo: ____	(#TR: __)
PRA I Pre: ____%	PRA II Pre: ____%	Haplotipos: ____	ADE Pre (0/1): ____ ADE Post (0/1): ____
T.Isq.Cal: __ min	T.Isq.F (o T+F): ____ min	Función retardada (0/1): ____	
Tipo donante _____	Edad ____	Sexo ____	CreS ____ Grupo: ____
Inducción (0/1): ____	Fármaco: _____	Mant.Inmediato: _____	

Desenlaces*.**

Edad al TR: <input type="text"/>	CrS Basal: ____ mg/dl	Albuminuria basal: ____ mg/24h	TFGe basal: <input type="text"/>
Duplicó CreS (0/1): ____	Fecha: _____		
Falla del injerto (0/1): ____	Causa: _____	Adj. rechazo (0/1): ____	
TFGe <15 ml/min (0/1): ____	Fecha: _____	Volvió a diálisis (0/1): ____	Fecha: _____
Cambios en albuminuria (0/1): ____			
MICRO(0/1): __	Fecha: _____	MACRO(0/1): __	Fecha: _____
Fecha último seguimiento: _____			
Muerte (0/1)***: ____	Fecha: _____	Causa: _____	c/inj. funcional (0/1): ____

Comentarios.



PRA y ADE

Fecha	PRA	A	B	C	DP	DQ	DR

Comentarios y observaciones.

* Hace referencia al último tejido renal funcional, sean nativos o injerto, previo al injerto por analizar.
** Después de la pérdida del último tejido renal funcional, previo al injerto por analizar.
*** Los desenlaces renales, muerte y detalles del trasplante hacen referencia al injerto por analizar, NO al paciente.
Tx humoral. Se refiere a la administración de cualquier tratamiento para rechazo humoral agudo ADICIONAL a esteroides.



Biopsia. Q - -

Bx: _____ Fecha: _____ Indicación: _____ Mant: _____
CreS: _____ mg/dl Albuminuria: _____ mg TFGe: _____ ml/min
ADE (0/1) ____ Tipo I (0/1) ____ Tipo II (0/1) ____
t ____ i ____ g ____ PTC ____ C4d (IF) (IHQ) ____ ah ____ v ____ cg ____ ci ____ ct ____ cv ____ mm ____ FIAT ____ %
Hum.2007 (0/1) _____ 1.Morfo. _____ (G+PTC ____) 2.C4d 2007 (0/1) _____
Hum.2013 (0/1) _____ 1. Histol. _____ 2.Interacc. (0/1) _____ G+PTC (0/1) _____ C4d 2013 (0/1) _____
Alt.lím _____ R.Cél ag _____ R.Cél crón _____ Sug.Hum _____ Hum.2013 _____ Hum.2007 _____ Hum.Crón _____
Tx Humoral (0/1) ____
Dx/Observaciones:

Biopsia. Q - -

Bx: _____ Fecha: _____ Indicación: _____ Mant: _____
CreS: _____ mg/dl Albuminuria: _____ mg TFGe: _____ ml/min
ADE (0/1) ____ Tipo I (0/1) ____ Tipo II (0/1) ____
t ____ i ____ g ____ PTC ____ C4d (IF) (IHQ) ____ ah ____ v ____ cg ____ ci ____ ct ____ cv ____ mm ____ FIAT ____ %
Hum.2007 (0/1) _____ 1.Morfo. _____ (G+PTC ____) 2.C4d 2007 (0/1) _____
Hum.2013 (0/1) _____ 1. Histol. _____ 2.Interacc. (0/1) _____ G+PTC (0/1) _____ C4d 2013 (0/1) _____
Alt.lím _____ R.Cél ag _____ R.Cél crón _____ Sug.Hum _____ Hum.2013 _____ Hum.2007 _____ Hum.Crón _____
Tx Humoral (0/1) ____
Dx/Observaciones:

Biopsia. Q - -

Bx: _____ Fecha: _____ Indicación: _____ Mant: _____
CreS: _____ mg/dl Albuminuria: _____ mg TFGe: _____ ml/min
ADE (0/1) ____ Tipo I (0/1) ____ Tipo II (0/1) ____
t ____ i ____ g ____ PTC ____ C4d (IF) (IHQ) ____ ah ____ v ____ cg ____ ci ____ ct ____ cv ____ mm ____ FIAT ____ %
Hum.2007 (0/1) _____ 1.Morfo. _____ (G+PTC ____) 2.C4d 2007 (0/1) _____
Hum.2013 (0/1) _____ 1. Histol. _____ 2.Interacc. (0/1) _____ G+PTC (0/1) _____ C4d 2013 (0/1) _____
Alt.lím _____ R.Cél ag _____ R.Cél crón _____ Sug.Hum _____ Hum.2013 _____ Hum.2007 _____ Hum.Crón _____
Tx Humoral (0/1) ____
Dx/Observaciones:

Anexo 2. Aprobación del protocolo por el Comité de ética del INCMNSZ.



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 16 DE MAYO DE 2016

DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO
INVESTIGADOR PRINCIPAL
DEPTO. NEFOLOGIA Y METABOLISMO MINERAAL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"
AV. VASCO DE QUIROGA No. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080
P R E S E N T E

Por este medio, me permito informarle que el *Comité de Investigación*, así como el *Comité de Ética en Investigación* del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, ha revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

**"COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD PARA PREDECIR LA SOBREVIDA DEL INJERTO RENAL:
CLASIFICACIÓN BANFF 2007 VERSUS BANFF 2013 "**
Versión 11 mayo 2016
REF. 1882

La vigencia de la aprobación termina el día 16 de mayo de 2017. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

Sin más por el momento quedamos de usted.

ATENTAMENTE,


DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN


DR. ARTURO GALINDO FRAGA
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Avenida Vasco de Quiroga No. 15
Colonia Belisario Domínguez Sección XVI
Delegación Tlalpan
Código Postal 14080
México, Distrito Federal
Tel. (52) 54870900
www.incmnsz.mx

