



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
ISSSTE**

“UTILIDAD DEL i-IFTA EN BIOPSIAS PROTOCOLARIAS DEL TERCER MES Y AL AÑO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL EN COMPARACIÓN CON MARCADORES INDIRECTOS DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES TRASPLANTADOS MEXICANOS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”

PRESENTA

DRA. MAYRA MATÍAS CARMONA

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE

**ESPECIALISTA EN
NEFROLOGÍA**

**DR. JOSÉ HORACIO CANO CERVANTES
ASESOR DE TESIS**

**DR. JUVENAL TORRES PASTRANA
TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA**

Ciudad de México, Agosto de 2019



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.

“UTILIDAD DEL i-IFTA EN BIOPSIAS PROTOCOLARIAS DEL TERCER MES Y AL AÑO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL EN COMPARACIÓN CON MARCADORES INDIRECTOS DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES TRASPLANTADOS MEXICANOS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de Enseñanza e Investigación

Dr. Felix Octavio Martínez Alcalá
Coordinador de Enseñanza

Dr. Juvenal Torres Pastrana
Profesor Titular del Curso de Nefrología

Dr. José Horacio Cano Cervantes
Asesor de Tesis

Mayra Matías Carmona
Sustentante

NUMERO DE REGISTRO DE TESIS
172.2019

DEDICATORIA

A mis padres Alfredo y Amelia, simplemente lo mejor de mi vida, gracias a ustedes estoy donde estoy y soy lo que soy; los amo y respeto profundamente. ¡Mis hermanos y yo, somos afortunados por la familia maravillosa que nos construyeron a base de tanto esfuerzo, amor y dedicación!

A mis hermanos Alfredo y Pedro, mis compañeros de toda la vida, a pesar de ser menores en edad siempre han sido los que me cuidan y protegen, ¡los amo tanto!

A ti, puesto que te llevo en el corazón a cada instante...

Carlos... amor de mi vida, espero caminar cada uno de mis pasos a tu lado, ¡siempre juntos, siempre unidos, siempre nuestros!

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros; me han enseñado todo lo que un ser humano y un médico debe llevar consigo; son un ejemplo de vida, me han formado con la más alta calidad y excelencia: Dr Torres Pastrana, Dra Díaz, Dra López, Dr Flores, Dra Maldonado, Dra López Mendoza, Dr Hernandez, Dr Cano, Dr Alamilla; gracias por compartirme su excelencia académica y humana.

A mis compañeros y amigos, tres años recorridos hombro a hombro, mi cariño eterno.

A todos ustedes mi eterno respeto, agradecimiento y cariño.

ÍNDICE

ABREVIATURAS

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
 - 2.1 Enfermedad renal Crónica
 - 2.1.1 Definición y epidemiología
 - 2.2 Trasplante Renal
 - 2.2.1 Supervivencia del Injerto Renal
 - 2.2.2 IFTA e i-IFTA
3. JUSTIFICACIÓN
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
5. HIPÓTESIS
6. OBJETIVOS
 - 6.1 Objetivo primario
 - 6.2 Objetivos secundarios
7. METODOLOGÍA
 - 7.1 Tipo de estudio
 - 7.2 Ubicación temporal y espacial
 - 7.3 Población de estudio
 - 7.4 Universo del trabajo
 - 7.5 Tiempo de ejecución
 - 7.6 Criterios de inclusión
 - 7.7 Criterios de exclusión
 - 7.8 Criterios de eliminación
 - 7.9 Calculo del tamaño de muestra
 - 7.10 Descripción operacional de variables
 - 7.11 Descripción operativa
 - 7.11.1 Detección de pacientes
 - 7.11.2 Revisión de expedientes
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

9. RECURSOS
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS
11. CONFLICTO DE INTERESES
12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES
13. RESULTADOS
14. DISCUSIÓN
15. CONCLUSIONES
16. BIBLIOGRAFÍA

ABREVIATURAS

ADES: Anticuerpos Donador Específicos

BUN: Nitrógeno Ureico Sanguíneo

BR: Biopsia renal

CSA: Ciclosporina A

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CENATRA: Centro Nacional de Trasplantes

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

DTPA: ácido dietilentriaminopentacético

ERC: Enfermedad Renal Crónica

ERCT: Enfermedad Renal Crónica Terminal

HAS: Hipertensión Arterial Sistémica

HLA: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

HR: Hazard Ratio

ICN: Inhibidor de Calcineurina

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

INNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrition Salvador Zubirán

IFTA: Fibrosis Intersticial/Atrofia Tubular

i-IFTA: Inflamación en áreas de fibrosis intersticial/atrofia tubular

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado

MFI: Título de anticuerpos por intensidad de fluorescencia media

MMF: Micofenolato de Mofetilo

mTOR: Inhibidor de mTOR

NTA: Necrosis Tubular Aguda

P.R.A: Anticuerpos Reactivos a un Panel

PDN: Prednisona

PPMH: Pacientes Por Millón de Habitantes

RAMA: Rechazo Humoral Mediado por Anticuerpos

RC: Rechazo celular

SIRNT: Sistema Informático del Registro Nacional de Trasplantes

TC: Tacrolimus

TFG: Tasa de filtrado glomerular

TR: Trasplante Renal

TSFR: Terapia de Sustitución de la Función Renal

1. RESUMEN

El Trasplante Renal (TR) se ha convertido en la primer opción de tratamiento para Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT), sin embargo existen múltiples factores que condicionan pérdida de la función del injerto; para lo cual se han implementado estrategias diagnosticas de seguimiento en el postraplante.

Recientemente se ha demostrado que patrones histológicos como i-IFTA es útil para evaluar la supervivencia del injerto en biopsias protocolarias.

Objetivo. Comparar la utilidad del i-IFTA contra los marcadores indirectos de la función renal, medidos al tercer mes y al año como factor pronóstico de supervivencia del injerto en pacientes mexicanos sometidos a trasplante renal.

Material y métodos. Se incluyeron 74 pacientes trasplantados de injerto renal a los cuales se realizaron biopsias protocolarias a los 3 y 12 meses postrasplantes; 26 (25.4%) mujeres, edad promedio fue de 35.6 ± 10 años. Se dividió a la población en dos subgrupos; con y sin rechazo; se evaluó la utilidad de i-IFTA en biopsias protocolarias a los 3 y 12 meses postrasplante como factor pronóstico de supervivencia del injerto renal, comparado con marcadores indirectos de la función renal: creatinina y albuminuria en orina de 24 horas.

Resultados. No se observó diferencias entre grupos según las características demográficas, al evaluar el rendimiento diagnóstico de albuminuria y creatinina sérica a los 3 meses respecto al evento inmunológico, no se encontró significancia estadística ($p= 0.08$); sin embargo se demostró la progresión de dichos marcadores en las biopsias anuales; presentando mayor grado de albuminuria y niveles séricos de creatinina los subgrupos con grado histológico desfavorable, catalogado en nuestro estudio como $i\text{-IFTA}>1$. Se observó que la persistencia de $i\text{-IFTA } 1$ en las biopsias anuales confiere protección para evento inmunológico, comparado con los otros subgrupos histológicos. En las variables de seguimiento se encontró diferencia significativa entre las categorías de ADES entre grupos; los pacientes sin rechazo mostraron menor proporción de ADES comparados con el grupo que presentó evento inmunológico.

Conclusiones. El rendimiento de $i\text{-IFTA}$ en biopsias protocolarias a los 3 meses es pobre comparado con las biopsias anuales.

La asociación de ADES con $\text{MFI } >4000$ asociado a $i\text{-IFTA } >1$ confiere riesgo para evento inmunológico.

Se requiere completar una muestra más grande y un seguimiento más prolongado para evaluar el $i\text{-IFTA}$ como factor pronóstico de supervivencia del injerto renal y así evaluar la rentabilidad de los marcadores indirectos de la función renal; albuminuria y creatinina sérica.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Enfermedad Renal Crónica

2.1.1 Definición y epidemiología

La Enfermedad renal crónica (ERC) se define como la disminución de la función renal, expresada por una tasa de filtrado glomerular (TFG) por debajo de 60 ml/min/1.73 m² o como la presencia de daño renal (alteraciones histológicas, albuminuria-proteinuria, alteraciones del sedimento urinario o en las pruebas de imagen con datos sugestivos de cronicidad) de forma persistente durante al menos 3 meses¹.

La ERC es considerada un problema de salud a nivel mundial, prácticamente de forma global se ha demostrado un incremento dramático en la prevalencia e incidencia, actualmente se considera que afecta un 5 a 10% del total de la población, por tal motivo se atribuye el adjetivo de catastrófica, ya que independientemente de la morbi-mortalidad que conlleva, es asociada fuertemente a altos costos de inversión en salud².

En México, no contamos con un estadística actual que refleje la incidencia y prevalencia de dicha patología, desafortunadamente desconocemos la cantidad de pacientes que padecen ERC, la distribución por edad, género y zona geográfica; así como la distribución de dicha población en los distintos programas de salud con los cuales contamos en nuestro país³.

El Registro Estatal de Diálisis y Trasplante en Jalisco (REDTJAL) ha informado un aumento continuo en el número de pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT)⁴. En términos de incidencia, la cifra se incrementó, de 92 pacientes por millón de habitantes (ppmh) en 1999 a 372 ppmh en el año 2007, lo cual constituye la cifra más alta del mundo (USRDS, 2009).

A manera de comparación, en Japón en el 2007 se registraron 285 nuevos pacientes con ERCT y en estados unidos 361 (estos dos últimos países son los que tradicionalmente han tenido la más alta incidencia a nivel mundial). La

prevalencia de ERCT en Jalisco en el año 2003 fue de 394 ppmh, mientras que en el 2007 fue de 986 ppmh (USRDS, 2009). En Latinoamérica, los datos de Jalisco sitúan actualmente a México con el doble de la tasa de incidencia de países como Uruguay, Argentina y Chile, mientras que nuestra prevalencia es prácticamente la misma de Chile o Uruguay, países que tradicionalmente había tenido las mayores tasas de la región (USRDS, 2009). Globalmente, dentro de las causas de ERCT, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ocupa el primer sitio, en Jalisco, la DM2 causa el 55% de todos los casos nuevos de ERCT (USRDS, 2009) y la hipertensión arterial sistémica (HAS) el segundo¹.

De acuerdo al Reporte de Salud Mundial de la Organización Mundial de la Salud y al Proyecto de Carga Global de la Enfermedad, las enfermedades renales y del tracto urinario contribuyen con aproximadamente 850,000 muertes cada año, y 15'010,167 años de vida saludable ajustados por discapacidad (Schieppati, 2005). Estas enfermedades son la 12^a causa de muerte y la 17^a causa de discapacidad en el mundo (Schieppati, 2005), y la 10^a causa de muerte en nuestro país contribuyendo con el 28% de todas las muertes (INEGI, 2009). La DM2, HAS y la ERC contribuyen con el 60% de la mortalidad y aproximadamente con el 47% de los gastos en salud a nivel mundial (Schieppati, 2005): se estima que para el año 2020 estas tres entidades serán las principales causas de muerte y discapacidad, sobre todo en países en desarrollo (Barsoum, 2006)¹.

El costo del tratamiento de la ERCT es sumamente caro, en países como Estados Unidos, el tratamiento de esta entidad en el año 2007 fue de 24 mil millones de dólares en el sistema Medicare (USRDS, 2009). En México, en el año 2005, en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) el 21% del gasto total del mayor programa (Seguro de Enfermedades y Maternidad) se invirtió en tan solo 0.7% de los derechohabientes, cifra que correspondió a la población con ERCT de esa institución (IMSS, 2005)¹.

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT, 2006) en México informó un marcado incremento de la enfermedades crónicas, incluyendo DM2 y HAS, lo que aunado a una mayor expectativa de vida, permite prever un

panorama desfavorable en relación a la ERC en un futuro no lejano. Para detener el alarmante crecimiento de la “epidemia” de la ERC y disminuir los costos de su tratamiento, la tendencia actual en todo el mundo, y en particular en países en desarrollo con transición epidemiológica y con problemas económicos serios, es hacia la prevención de la ERC. Evidentemente, para poder incidir en ello, primero es necesario conocer la historia natural de la enfermedad¹.

Algunas estadísticas de la población con derechohabiencia al IMSS, indican una prevalencia de ERCT de adultos superior a 1,000 por millón de derechohabientes, una incidencia de pacientes con ERC de 337 ppmh, alrededor de 52,000 pacientes en terapias de sustitución renal^{2,3}.

Los servicios de salud en México son proporcionados por la seguridad social, de los cuales el 62.2% son atendidos en el IMSS, el 15.1% en el Seguro Popular, el 11.9% en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), sector privado 3.9%, hospitales militares 2% y otros 4.9%^{5,3}.

Por otro lado, basados en datos provenientes de distintas fuentes, se estimó que en México 129,000 pacientes padecen ERCT y solo alrededor de 60,000 de ellos recibían algún tipo de tratamiento⁶.

En el año 2013 se documentó una prevalencia del 31.3% de ERC en 9,169 participantes en poblaciones de alto riesgo para desarrollar ERC en comunidades urbanas y rurales en el estado de Jalisco. La National Kidney Foundation en su estudio KEEP de 2008, señalan una prevalencia de ERC del 22% en la Ciudad de México y un 33% en Jalisco, dos de las ciudades con mayor población y diversidad étnica en nuestro país; estas prevalencias no fueron significativamente diferentes a las de los Estados Unidos (26%) por lo que se concluye que esta entidad es un problema de salud mundial^{7,8}.

La ERC se encuentra entre las primeras 10 causas de muerte general en el IMSS, la octava causa de defunción en el varón en edad reproductiva y la sexta en la mujer de 20 a 59 años; entre las principales causas para el desarrollo de

ERC destacan la DM2 y HAS, prevalencia similar a las estadísticas a nivel mundial⁹.

Se estima que a nivel mundial existen actualmente 2 millones de personas con ERC y que en la presente década se requerirá más de un billón de dólares para su tratamiento, representando un reto para los sistemas de salud^{10,11}.

2.2 Trasplante Renal

En México, el incremento en la incidencia de ERC ha conducido a una gran demanda del número de pacientes que ameritan terapia de sustitución de la función renal (TSFR); se dice que existen cerca de 9 millones de personas con ERC y cerca de 130,000 se encuentra en TSFR: diálisis peritoneal o hemodiálisis, cuyos costos y mortalidad a largo plazo se han considerado mayores comparados con el trasplante renal (TR)¹².

La sustitución de un órgano enfermo por otro sano constituye la terapéutica más espectacular de la medicina, en México y especialmente en los derechohabientes del IMSS, existe una demanda considerable de trasplantes.

Actualmente el TR es considerado como la mejor opción terapéutica para el restablecimiento funcional y la preservación de la vida, mejorando los costos-beneficios y eficacia para el paciente, la familia y la institución¹³.

El TR renal se ha posicionado como el tratamiento de elección para la ERCT, ya que mejora la calidad de vida y reduce el riesgo de muerte comparado con cualquier tratamiento de sustitución renal¹⁴; sin embargo, es importante mencionar la escasa donación de órganos en nuestro país (según sistema informático del Registro Nacional de Trasplantes, corte al 31 de diciembre de 2018 se llevaron a cabo 3,048 trasplantes renales; de los cuales 2,079 fueron de donante vivo y el resto de donación cadavérica); continuando con el mismo patrón desde 1968.

Los avances en inmunosupresión han mejorado enormemente los resultados a corto plazo para evitar rechazo del injerto renal, con una sobrevida del 95% en

receptores de injerto de donante vivo y alrededor del 90% para donante cadavérico¹².

De acuerdo al Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA, 2019 primer trimestre) en México el TR es el de mayor demanda, incrementando cada año el número de pacientes en lista de espera para donación cadavérica, al día de hoy existen 16,023 pacientes en espera de recibir un trasplante de riñón, de los cuales el 80% son derechohabientes de IMSS. A la fecha se han reportado en el sistema informático del registro nacional de trasplantes (SIRNT) 1,411 trasplantes renales, de los cuales 343 procedimientos fueron realizados en dicha institución de salud. Por lo anterior todos los pacientes con ERCT o en TSFR deben ser considerados para TR, la elección de los pacientes candidatos a TR deberá hacerse médica y quirúrgicamente posterior a la realización un protocolo minucioso ya establecido, dentro del cual se evalúa el riesgo inmunológico mediante la compatibilidad por grupo sanguíneo, tipificación del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), prueba cruzada y determinación de anticuerpos anti-HLA.

Actualmente se cuenta con un gran arsenal de fármacos inmunosupresores tanto para el tratamiento de inducción como de mantenimiento con la finalidad de disminuir el riesgo de eventos inmunológicos sin consecuencias de mayores infecciones y/o toxicidad.

2.2.1 Supervivencia del Injerto Renal

La supervivencia del injerto a corto plazo ha mejorado, pasando de una probabilidad de pérdida por cualquier causa durante el primer año postrasplante renal del 9.1% en el año 2000 al 7.7% en el 2011, este beneficio, sin embargo, no se refleja en una mejoría significativa de la supervivencia del injerto a largo plazo¹⁵.

Es necesaria la búsqueda de estrategias que permitan mejorar la supervivencia a largo plazo de los injertos renales. Resulta esencial el estudio de las causas y

de los mecanismos involucrados en la pérdida del injerto y la identificación de mejores marcadores pronósticos de pérdida del injerto, que los utilizados clásicamente, como la TFG determinada por radiotrazadores y ecuaciones o la proteinuria.

El seguimiento de los pacientes receptores de TR, una vez que son dados de alta varía en temporalidad de acuerdo a la institución; sin embargo se comparte la realización de múltiples estudios clínicos, bioquímicos y de imagen para el seguimiento estrecho de la función del injerto, con la finalidad de detectar de forma temprana cualquier tipo de disfunción.

Dentro del seguimiento, las biopsias renales se consideran un pilar fundamental, según las escuelas de trasplantólogos es la periodicidad con las que se realizan. El protocolo de TR del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) marca la realización de biopsias de injerto a los 3 y 12 meses después del trasplante¹⁶.

Dentro del protocolo institucional del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, se cuenta con varias estrategias de seguimiento durante el primer año postrasplante: funcionales (TFG CKD-EPI, Gammagrama de filtrado glomerular con DTPA y Albuminuria en orina de 24 horas) e histológicas (Biopsias Protocolarias del 3er mes y al 1er año postrasplante); siendo de gran utilidad para el seguimiento y la evolución de la función renal postrasplante.

Algunas recomendaciones señalan que la temporalidad de biopsias de injertos renales deberán ser al tiempo Cero, 3er y 12vo mes postrasplante¹⁷; la finalidad es la búsqueda intencionada de lesiones de inflamación, infecciones y/o algún dato que se traduzca en disfunción y supervivencia del injerto a corto o largo plazo¹⁶⁻¹⁷. Pese a los riesgos que conlleva la realización de la biopsia de injerto; entre ellos sangrado, daño a otros órganos, infección y pérdida del injerto, las grandes series se ha reportado un índice de complicaciones de 0.4-1%, con solamente una pérdida de injerto por cada 2500 biopsias realizadas, dicho daño asociado a inflamación parenquimatosa por cualquier causa en comparación con injertos estructural y funcionalmente normales¹⁸⁻¹⁹.

2.2.2 IFTA e i-IFTA

IFTA definido como fibrosis intersticial y atrofia tubular es un patrón histopatológico incluido desde BANFF 1991; en la actualización que se llevó a cabo en 2017 se dio mayor peso a un patrón histopatológico conocido como i-IFTA, definido como inflamación en áreas de fibrosis intersticial y atrofia tubular. Fahmy et al. demostraron que el IFTA en la biopsia cero era predictiva de disminución de TFG en un estudio de 310 donadores vivos; generalmente, IFTA <1 es considerado normal²⁰.

Serie de casos han mostrado que los cambios histopatológicos en la biopsia protocolaria anual pueden predecir la supervivencia del injerto a largo plazo²¹. Carlos Arias-Cabrales hace mención de la categorización adoptada por muchas escuelas de trasplantólogos, en donde se dividen los diagnósticos histopatológicos en 2 grupos: 1) histología favorable: que incluían muestras con diagnósticos de normal o cambios mínimos, NTA o IFTA leve; 2) histología desfavorable: incluyendo casos con diagnósticos compatibles con rechazo, afección vascular o IFTA moderada-severa; confirmando una supervivencia del injerto a 21 meses tras la BR de 51% y riesgo de pérdida del injerto con HR 2.4 en pacientes con IFTA 2-3; concluyendo que se objetivó una mejor supervivencia del injerto en el subgrupo de histología favorable al compararlo con aquellos con histología desfavorable (35 vs 20%) y se observó que el riesgo de pérdida del injerto se duplica en el caso de histología desfavorable²².

La incidencia de i-IFTA es del 6.6% en biopsias tempranas, alcanzando un 36% en biopsias con más de 5 años, siendo un patrón relacionado con peor supervivencia del injerto, sobre todo con i-IFTA grado II-III²³. El-Zhogbi et al, en un estudio con población caucásica demostraron que un 30% de las biopsias con pérdida del injerto tenían un diagnóstico de i-IFTA; el 80% de estos diagnósticos genéricos de i-IFTA pudieron ser atribuidos a una causa específica al reevaluar las BR, como nefropatía por BK, rechazo mediado por anticuerpos o episodios múltiples de rechazo celular²⁴.

En población francesas se ha hecho el análisis de supervivencia del injerto, excluyendo las causas agudas como rechazo celular y humoral; determinando que el riesgo de pérdida del injerto es el doble comparada con histologías favorables; por lo cual el i-IFTA es postulado como una de las de mayor peso específico a la hora de pronosticar la supervivencia a largo plazo del injerto²³.

En las biopsias de seguimiento el i-IFTA es una lesión frecuente y tiende a progresar durante los primeros meses; a partir de estudios realizados tanto en biopsias de seguimiento como en biopsias diagnósticas, desde hace unos años se ha ido imponiendo la idea de que la presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular solamente se asocia a un peor pronóstico en comparación a las biopsias con una histología normal cuando esta lesión se acompaña de inflamación túbulo-intersticial, ya sea en la áreas sanas del riñón o en las áreas que presentan fibrosis. Puesto que la fisiopatología de este cuadro no se conoce del todo, se ha sugerido que pudiera representar una forma de rechazo celular crónico. Otros autores sugieren que esta lesión se relacionaría con alteraciones de la capacidad de reparación del daño tisular^{25,26}.

El grado de infiltración de células inflamatorias en IFTA a partir del protocolo de BR debe interpretarse con precaución, para cambios limítrofes, se ha discutido si la inflamación tubulointersticial que no cumple con los criterios para RAMA, debe o no ser tratada²⁷.

Algunos autores como Rush et al, en 1990 reportaron casos con cambios limítrofes, los cuales fueron tratados con bolos de metilprednisolona, obteniendo buenos resultados^{28,29}. La presencia de inflamación sola sin rechazo definitivo e i-IFTA en receptores con riesgo inmunológico bajo, está fuertemente asociado a una menor supervivencia del injerto, de hasta 15 años en un estudio realizado en población europea³⁰. Por tanto, la interrogante es: ¿cuál es el papel de estas células inflamatorias en áreas de fibrosis y atrofia tubular en el aloinjerto renal cuando no se encuentra en el contexto de rechazo?

Wohlfahrtove et al. demostraron que el perfil transcripcional de las células inflamatorias subclínicas es indicativo de lesión inmune, pero en menor medida en comparación con el perfil de rechazo clínico agudo³¹. El i-IFTA tiene un

impacto negativo en la sobrevida del injerto y es proporcional a la severidad, siendo un hallazgo frecuente en reportes de biopsia protocolarias, afectando hasta el 45% de la población caucásica estudiada²⁷.

Mengel et al, en su estudio realizado en población caucásica concluyeron: si los infiltrados inflamatorios en áreas de fibrosis de pacientes con función renal normal persisten en biopsias sucesivas es de peor pronóstico comparado con biopsias normales³².

El i-IFTA se ha propuesto como un patrón histológico útil en la evaluación de supervivencia del injerto renal en poblaciones caucásicas, teniendo como resultado que: la progression de i-IFTA en grados histológicos correlaciona con menor sobrevida del injerto a corto o largo plazo; sin embargo no existen estudios realizados en México, esto atribuido probablemente al menor número de pacientes trasplantados de riñón y a la menor disposición de recursos económicos y medicos para llevar un seguimiento de la función renal con realización de biopsias renales protocolarias con estudio histológico completo.

El i-IFTA definido como inflamación en áreas de fibrosis intersticial y atrofia tubular, representa el patrón histológico de destrucción del injerto renal sobre el tiempo y se correlaciona de manera estrecha con el deterioro en la función y pérdida del injerto^{25,33}.

No se conocen por completo los factores que promueven el desarrollo del i-IFTA, es un patrón inespecífico con múltiples causas subyacentes que son acumulativas, independientes y al mismo tiempo dependientes que impactan en la ocurrencia y progresión: donador limítrofe, tiempos de isquemia/reperfusión, toxicidad por ICN, enfermedades infecciosas, reflujo u obstrucción, hipertensión, diabetes, recurrencia de enfermedad primaria y rechazo^{20,25}.

3. JUSTIFICACIÓN

Resulta esencial el estudio de las causas y mecanismos de daño en el injerto renal para otorgar tratamiento oportuno y dirigido; sin embargo la evaluación de

la supervivencia del injerto a través de marcadores histológicos como el i-IFTA es de suma importancia, ya que correlaciona con el deterioro crónico y progresivo en el injerto y nos orienta acerca de la sobrevida que tendrá dicho órgano, esto evaluado en población caucásica; teniendo nula información al respecto en nuestro país.

Es importante mencionar que nuestra población mexicana tiene diferentes marcajes genéticos responsables de eventos inmunológicos y diferente incidencia de infecciones en el periodo postrasplante por lo cual es relevante conocer si el patrón de progresión de i-IFTA es útil para evaluar la supervivencia del injerto renal en nuestra población, haciendo una comparativa con un marcador indirecto de la función renal, como lo es la albuminuria.

De ser así, este estudio remarcaría la importancia de la realización de biopsias protocolarias como parte del seguimiento en el periodo postrasplante en centros hospitalarios en donde se llevan a cabo trasplantes renales; resaltando la necesidad de contar con un equipo médico de trasplante completo, incluyendo un experto en nefropatología para evaluar de forma adecuada los patrones histológicos de daño en el injerto renal; con la finalidad de tener diagnósticos precisos, otorgar un tratamiento oportuno y estimar la supervivencia del injerto renal con miras a un segundo o tercer trasplante, puesto que se ha demostrado ampliamente que la sobrevida de los pacientes trasplantados es mayor comparada contra cualquier tipo de terapia de sustitución renal.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es útil el i-IFTA como factor pronóstico de supervivencia del injerto renal en pacientes mexicanos sometidos a trasplante renal, comparado con marcadores indirectos de la función renal?

5. HIPÓTESIS

El i-IFTA tiene mayor utilidad como factor pronóstico de supervivencia del injerto renal, comparado con marcadores indirectos de la función renal en pacientes mexicanos sometidos a trasplante renal.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo primario

Comparar la utilidad del i-IFTA contra los marcadores indirectos de la función renal, medidos al tercer mes y al año como factor pronóstico de supervivencia del injerto en pacientes mexicanos sometidos a trasplante renal.

6.2 Objetivos secundarios

6.2.1. Comparar el i-IFTA como factor pronóstico de supervivencia del injerto renal contra la albuminuria como marcador indirecto de la función renal

6.2.2. Comparar el i-IFTA como factor pronóstico de supervivencia del injerto renal contra la función renal determinada por CKD-EPI como marcador indirecto de la función renal

6.2.3 Evaluar la supervivencia del injerto renal en pacientes mexicanos sometidos a trasplante renal.

7. METODOLOGÍA

7.1 Tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo, cohorte y de carácter retrospectivo de revisión de expedientes de la población postrasplantada renal a la cuál se realizó como parte del protocolo de seguimiento de la función renal, biopsias al tercer mes y al año, atendida en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el periodo comprendido de marzo de 2018 a junio de 2019.

7.2 Ubicación Temporal y Espacial

Servicio de nefrología y nefrología del trasplante del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE en el periodo comprendido de marzo de 2018 a junio de 2019.

7.3 Población de estudio.

Pacientes receptores de injerto renal a los cuales se les haya realizado biopsias protocolarias del tercer y doceavo mes postrasplante, atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el periodo comprendido de marzo de 2018 a junio de 2019.

7.4 Universo de trabajo

Los expedientes clínicos de pacientes receptores de injerto renal atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el periodo comprendido de marzo de 2018 a junio de 2019.

7.5 Tiempo de ejecución.

De marzo de 2018 a junio de 2019.

7.6 Criterios de inclusión.

Pacientes postrasplantados de injerto renal en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el periodo comprendido de marzo de 2018 a junio de 2019.

Realización de biopsia renal al tercer mes y al año.

Pacientes sin evidencia de disfunción de injerto renal por niveles de creatinina estables.

Contar con reporte histopatológico de la biopsia renal al tercer mes y al año.

Realización de creatinina sérica y recolección de orina de 24 horas para determinación de albuminuria durante seguimiento.

7.7 Criterios de exclusión.

Infecciones documentadas o fiebre

Pérdida de seguimiento

Muestra insuficiente de tejido en biopsia renal

Expedientes clínicos de pacientes incompletos

Receptores de múltiples órganos

Evidencia de disfunción de injerto renal

7.8 Criterios de eliminación.

Al ser un estudio retrospectivo no requiere criterios de eliminación.

7.9 Cálculo del tamaño de muestra

De acuerdo al programa QUANTO, el cual evalúa el tamaño de muestra tomando en cuenta la frecuencia de las variantes a evaluar, el OR, un poder estadístico de al menos 80%, un valor de p menor a 0.05. Al ser una población pequeña se incluirán a todos los pacientes que cumplan con criterios de inclusión.

La n se calculó en base a la proporción.

$$n = \frac{(z)^2 (4)(p)(1-p)}{D^2}$$

7.10 Descripción operacional de las variables.

Variable	Definición Operacional	Escala de medición	de Calificación unidades-categorías
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el inicio del estudio	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Causa de ERC	Causa que provoco deterioro de la función renal	Cualitativa nominal	DM2 HAS Glomerulopatias Otras (reflujo vesicoureteral, enfermedad poliquística, litiasis) No filiadas
Tipo de Trasplante	Procedencia de órgano renal, se clasifica en dos grandes grupos: vivo y	Cualitativa nominal	Donador vivo Donador cadavérico

	cadavérico		
Riesgo inmunológico	Riesgo establecido para inducir respuesta inmune, ante un estímulo antigénico basado en compatibilidad HLA, prueba cruzada, P:R:A.	Cualitativo ordinal	Bajo Alto
Anticuerpos Donante Específicos	Glucoproteínas dirigidas específicamente contra proteínas del injerto renal, las cuales se forman posterior al trasplante.	Cuantitativo ordinal	No tiene 1: <1000 2: 1000-3999 3: >4000
Terapia de Inducción	Fármacos inmunosupresores capaces de suprimir la respuesta inmune, ante un estímulo antigénico, se administran previo y durante la anastomosis del injerto	Cualitativa nominal	Basiliximab Timoglogulina
Terapia de mantenimiento	Fármacos inmunosupresores capaces de suprimir la respuesta inmune ante un estímulo antigénico, utilizados posterior a la terapia de inducción, por tiempo indefinido.	Cualitativa nominal	PDN + MMF + ICN PDN + ICN PDN + MMP + MTOR
IFTA	Fibrosis intersticial y atrofia tubular, patrón histológico que evalúa la extensión de fibrosis intersticial y atrofia tubular en el área cortical, BANNF 2013	Cualitativa ordinal	IFTA-0: <5% del área cortical involucrada IFTA-1: 6-25% del área cortical involucrada IFTA-2: 26-50% del área cortical involucrada IFTA-3: >50% del área cortical involucrada Nivel de medición: en grados (0,1,2,3)
i- IFTA	Inflamación en áreas de fibrosis intersticial y atrofia tubular, patrón histológico que evalúa la infiltración de células inflamatorias en áreas de fibrosis intersticial y atrofia tubular en el área cortical, Bannf 2017	Cualitativa ordinal	i-IFTA-0: <5% del área cortical involucrada i-IFTA-1: 6-25% del área cortical involucrada i-IFTA-2: 26-50% del área cortical involucrada i-IFTA-3: >50% del área cortical involucrada Nivel de medición: en grados (0,1,2,3)
TFG medida por CK-EPI	Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de	Cualitativa ordinal	ml/min/1.73 m ² Deterioro de la función renal: <60 ml/min o función renal conservada > 60 ml/min

	Bowman		
Delta de creatinina significativo	Elevación de 0.3 mg/dl de creatinina respecto a creatinina basal	Cualitativa ordinal	Delta significativo: elevación de creatinina >0.3mg/dl Delta no significativo: elevación de creatinina <0.3 mg/dl
Albuminuria	Proceso patológico renal de cualquier índole, manifestado por presencia de albumina en orina >30 mg/día, puede constituir un signo de afectación parenquimatosa renal e incluso un indicador de la supervivencia renal.	Cualitativa nominal	Normal:<30mg/dl Moderada:31-299 mg/día Severa >300 mg/día
Albuminuria basal	Primer determinación de albuminuria en orina de 24 horas, realizada a los 3 meses postrasplante.	Cualitativa nominal	Normal:<30mg/dl Moderada:31-299 mg/día Severa >300 mg/día
Delta significativo de albuminuria	Incremento del 25% de albuminuria a los 12 meses postrasplante respecto a la albuminuria basal	Cualitativa nominal	Incremento del 25% de albuminuria, respecto a la basal
Supervivencia del injerto	Conservación de la función renal, definida por niveles de creatinina basal estables	Cualitativa nominal	con disfunción, sin disfunción
Evento	Causa de disfunción de injerto renal demostrada clínica, bioquímicamente o histopatológicamente	Cualitativa nominal	Sin evento Rechazo humoral Rechazo celular Infección por BK

7.11 Descripción operativa

7.11.1 Detección de pacientes

Se realizó una búsqueda en el registro de biopsias protocolarias realizada en el servicio de nefrología y nefrología del trasplante del CMN 20 de noviembre,

incluyendo a la población de pacientes postrasplantados con biopsias realizadas en el periodo comprendido entre marzo de 2018 y junio de 2019. Se detectaron a los pacientes de acuerdo a los criterios de selección.

7.11.2 Revisión de expedientes

Se revisaron los expedientes clínicos electrónicos con búsqueda intencionada de las variables (TFG y albuminuria) y el reporte histopatológico de las biopsias. Se capturaron los datos mencionados en una base de datos y se realizó un análisis estadístico de las variables.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se inició con la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar el tipo de distribución de las variables cuantitativas. Aquellas variables con distribución normal se presentaron como media (desviación estándar) y no normal como mediana (rango intercuartilar).

Las variables cualitativas se presentan como frecuencia (porcentaje).

La muestra se dividió en aquellos pacientes sin rechazo de injerto y con rechazo de injerto a los primeros 365 días del trasplante. Se compararon las variables cuantitativas normales con la prueba T de Student y no normales con la prueba U de Mann Whitney, las variables cualitativas se compararon mediante la prueba χ^2 o exacta de Fisher según corresponda.

Se realizaron curvas Receiver Operating Characteristics (ROC) con las variables de albuminuria, creatinina y CDK EPI con el fin de evaluar su desempeño en la predicción de rechazo dentro del primer año de trasplante.

En caso de proceder ($p < 0.05$) se obtuvo un punto corte con sensibilidad y especificidad.

Se construyeron curvas de Kaplan Meier con el fin de ver el desenlace de rechazo dentro del primer año en base al valor de i-IFTA a los 3 meses, albuminuria, ADES y CDK EPI, este último en base al punto corte obtenido en la curva ROC. Se obtuvo la diferencia en rechazo a un año entre categorías individuales mediante la prueba log rango.

Se consideró significativa toda $p < 0.05$.

9. RECURSOS

Equipo médico del servicio de nefrología, nefrología del trasplante y nefropatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Se obtuvo información del expediente clínico, para realizar la base de datos en Excel y posteriormente con ayuda de un equipo de cómputo y el programa SPSS se llevó a cabo el análisis estadístico.

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo se realizó de acuerdo a lo dispuesto en la ley general de salud, en materia de investigación en salud y en materia de el genoma humano que se publicó en el diario oficial de la federación del 16 de noviembre 2011.

El estudio se apegó a los principios de la asamblea médica mundial para la investigación en seres humanos establecidos en la declaración de Helsinki.

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del Capítulo I, Título segundo: de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

El proyecto se aprobó por el comité de ética, investigación y bioseguridad del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

11. CONFLICTO DE INTERESES

Este estudio no presenta conflicto de intereses

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Enero 2018	Marzo 2018	Abril 2018	Enero 2019	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019
Elaboración de protocolo	■						
Inclusión de pacientes	■	■	■	■	■	■	■
Revisión de expedientes y realización de base de datos					■	■	■
Análisis de la información						■	■
Redacción y entrega						■	■

13. RESULTADOS

Del total de la población (102 pacientes), se incluyeron en el análisis final 74 pacientes después de excluir 2 por rechazo de injerto previo a la primer biopsia, 21 que aún no cumplen 1 año de seguimiento y 5 que no contaron con biopsia basal.

Se estudiaron un total de 74 pacientes, de los cuales 26 fueron del sexo femenino (25.4%), la edad promedio fue de 35.6 ± 10 años.

En el 70.2% de los pacientes no tenían causa identificada de ERC; el 10.8% incluyeron otras causas: litiasis renal, malformaciones del tracto urinario,

tubulopatías entre otras; glomerulopatías en el 8.1%, HAS y DM2 en el 6.7% y 4.0% respectivamente.

La distribución de acuerdo al tipo de trasplante fue la siguiente: donación cadavérica en el 27% (20 pacientes) y 72.9% de donante vivo (54 pacientes). La terapia de inducción en un 68.9% fue con basiliximab y el 31% con timoglobulina. La terapia de mantenimiento en el 98.6% fue con el triple esquema a base de ICN, MMF y PDN. Ver tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes

Variable	Pacientes
Tamaño - Número	n = 74
Edad - Años	35.6 ± 10 años
Sexo - Número (%)	
Femenino	26 (25.4)
Masculino	48 (74.6)
Causa de ERC, n(%)	
Diabetes Mellitus Tipo 2	3 (4.0)
Hipertensión Arterial Sistémica	5 (6.7)
Glomerulopatías	6 (8.1)
Otras	8 (10.8)
No filiadas	52 (70.2)
Tipo de trasplante, n(%)	
DV	54 (72.9)
DC	20 (27.0)
Inducción, n(%)	
Basiliximab	51 (68.9)
Timoglobulina	23 (31.0)
Mantenimiento, n(%)	
PDN+MMF+ICN	73 (98.6)
PDN+ICN	0 (0)
PDN+MMP+MTOR	1 (1.3)

ERC: Enfermedad Renal Crónica, DV: Donador vivo, DC: Donador cadavérico, PDN: Prednisona, MMF: Ácido Micofenólico, ICN; Inhibidor de calcineurina, mTOR: inhibidor de mTOR

No se observó diferencia entre grupos en las variables mostradas en la tabla anterior.

66 pacientes (89.1%) se catalogaron como riesgo inmunológico bajo según el análisis del P.R.A. pretrasplante y 8 pacientes (10.9%) con P.R.A. alto.

Tabla 2. Variables pre y postrasplante de acuerdo a subgrupos

	Sin Rechazo	Rechazo	Total
P.R.A alto n(%)			8
No	57	9	66
Si	5	3	8
ADES n(%)			
No tiene	47	7	54
<1000	4	3	7
1000-3999	1	0	1
>4000	0	12	12

P.R.A.: Anticuerpos Reactivos a un panel, ADES: Anticuerpos Donador Específico

Del total de la población incluida el 27% desarrolló ADES durante el seguimiento, de los cuales el 16.2% (12 pacientes) tuvieron > 4000 MFI, de estos el 100% desarrollarán evento inmunológico, como se observa en la figura 2.

EVENTOS INMUNOLOGICOS AL AÑO

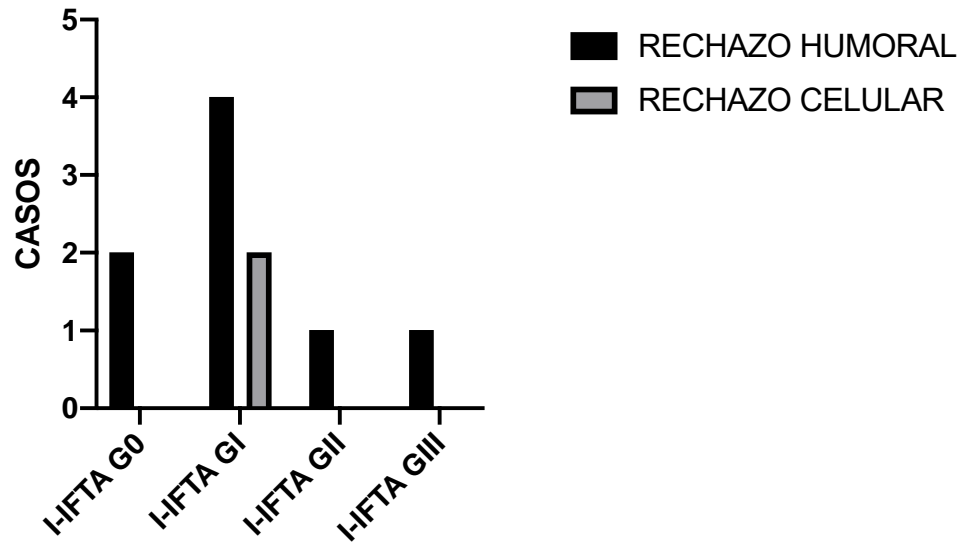


Figura 1. Eventos inmunológicos en trasplante renal por año en CMN 20 de Noviembre

En el último registro del Centro Nacional 20 de Noviembre, realizado en 2018, se documentaron 10 casos de rechazo que corresponden a una tasa anual del 13%; casuística similar a la reportada a nivel mundial.

De los 10 casos. 8 (80%) correspondieron a rechazo humoral y 2 (20%) a rechazo de tipo celular como se muestra en la figura 1

EVENTOS INMUNOLOGICOS

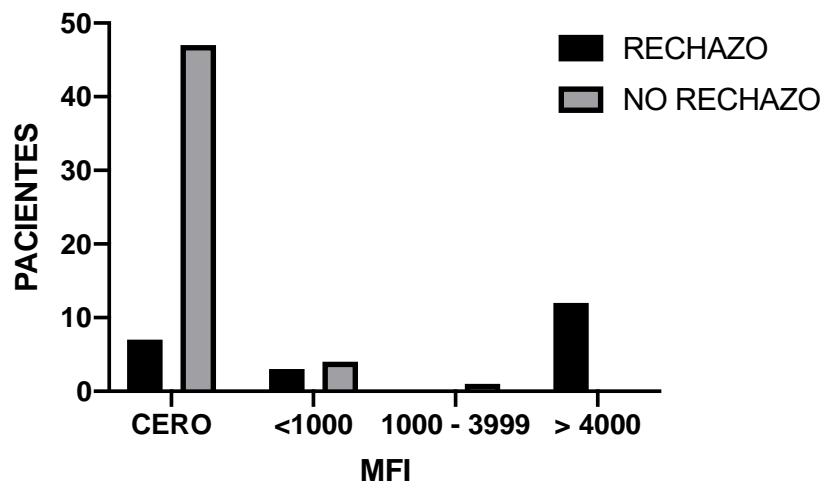


Figura 2. Eventos inmunológicos de acuerdo a subgrupos de MFI
MFI: título de anticuerpos por intensidad de fluorescencia media

En las variables de seguimiento se encontró diferencia significativa entre las categorías de ADES entre grupos siendo que los pacientes sin rechazo no mostraron en mayor proporción a comparación de aquellos con rechazo dentro del primer año, $p = <0.0001$, como se muestra en la figura 2. Se observa diferencia significativa en rechazo a un año en la variable ADES; con mayor tasa de rechazo en aquellos con ADES > 4000 MFI, ($p = 0.045$).

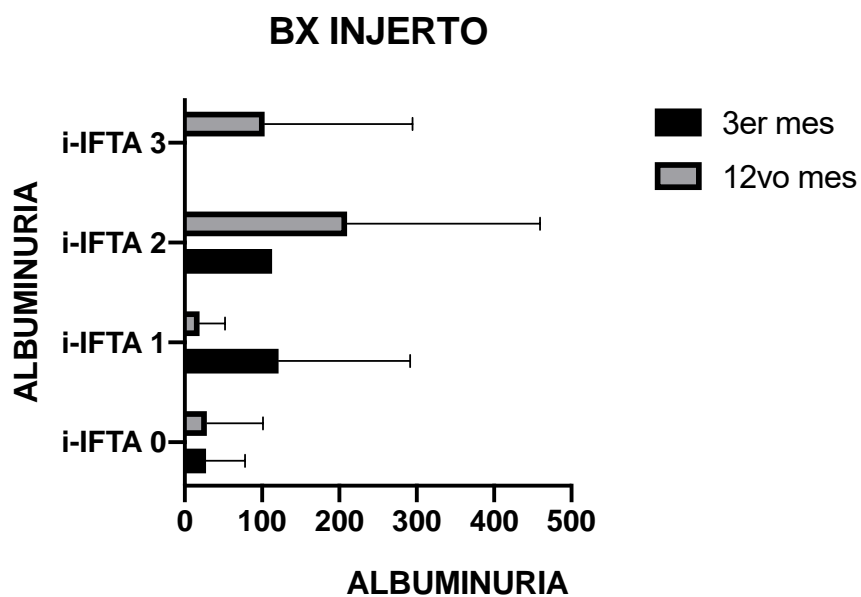


Figura 3. Albuminuria al 3er y 12vo mes post-trasplante evaluada por subgrupo de i-IFTA. i-IFTA: inflamación en áreas de fibrosis intersticial/atrofia tubular

Al evaluar el rendimiento diagnóstico de la albuminuria y creatinina sérica con CKD-EPI a los 3 meses post-trasplante respecto a la presencia de evento inmunológico categorizado por i-IFTA como grado histológico de riesgo para dicho evento, no se encontró una significancia estadística ($p = 0.08, 0.31, 0.53$, respectivamente).

Sin embargo, es notable la progresión en la albuminuria y creatinina sérica con CKD-EPI medidos a los 12 meses en los pacientes con mayor grado histológico de i-IFTA, como se puede observar en las figuras 3 y 4.

3er mes
12vo mes

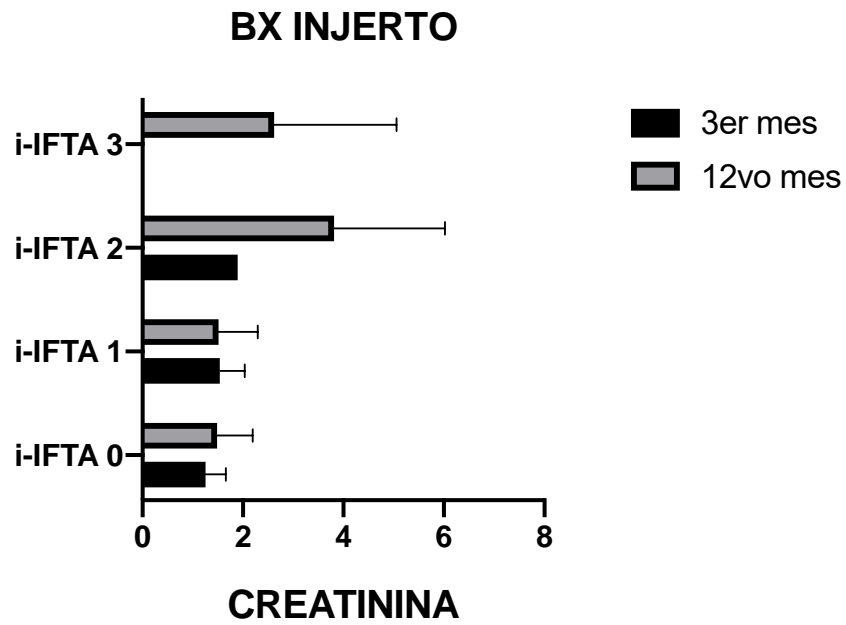


Figura 4. Creatinina serica al 3er y 12vo mes postrasplante evaluada por subgrupo de i-IFTA.
i-IFTA: inflamación en áreas de fibrosis intersticial/atrofia tubular

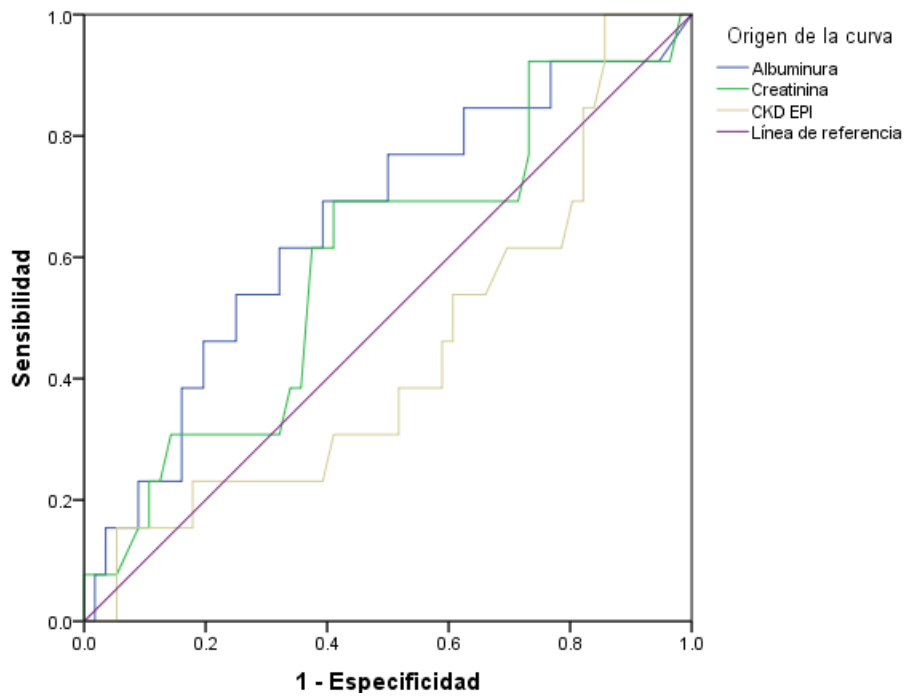


Figura 5. Curva ROC Predictores de Rechazo
Albuminuria: mg/24 horas, Creatinina: mg/dL, CKD EPI: mL/min/1.73m²

Tabla 3. Análisis de curva ROC					
VARIABLES DE RESULTADO DE PRUEBA	ABC	Error estándar	p	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
Albuminuria	0.65	0.09	0.08	0.48	0.82
Creatinina	0.59	0.09	0.31	0.42	0.77
CKD EPI	0.44	0.09	0.53	0.27	0.62

ABC: Área Bajo la Curva

La evaluación de albuminuria, creatinina sérica y CKD-EPI como predictores de rechazo no tuvo un desempeño valorable, teniendo un area bajo la curva muy baja y sin significancia estadística, por lo que no se procedió a seleccionar puntos de corte.

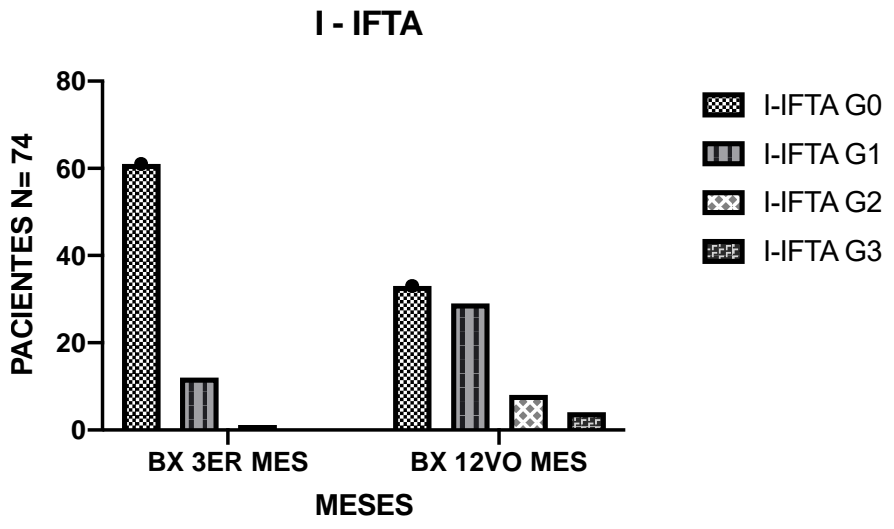


Figura 6. Progresión de i-IFTA en biopsias al 3er y 12vo mes postrasplantes
Bx: biopsia

La evaluación del i-IFTA en biopsias al tercer mes postrasplante no nos otorga un valor pronóstico; sin embargo la persistencia de i-IFTA cero en biopsias anuales se sugiere como factor protector para presentar evento inmunológico; ya que únicamente el 20% de estos pacientes presentó rechazo; comparado con el 80% de pacientes que tuvo i-IFTA de mayor grado histológico, (i-IFTA >1).

14. DISCUSIÓN

La población de pacientes postrasplantados de injerto renal incluida en el estudio presenta características demográficas similares a las reportadas en la literatura, respecto a la mediana de edad 35.6 ± 10 años, nuestra población trasplantada fue más joven respecto a las series reportadas a nivel mundial; dicha población corresponde a adultos en edad productiva lo que representa una oportunidad de mejora en la calidad de vida posterior al trasplante y con ello una oportunidad de reintegración a la vida laboral.

Identificamos una mayor prevalencia en el sexo masculino (66%) en nuestra población estudiada, desafortunadamente en México no contamos con estadísticas de receptores de trasplante renal discriminados por sexo; la casuística a nivel mundial por sexo en la población trasplantada es muy variable, con discreto predominio del sexo masculino³⁴.

La etiología de la ERC en nuestra población estudiada fue muy similar a la casuística a nivel mundial, puesto que más del 50% de los pacientes no tenían etiología filiada que los lleve a la ERCT, esto es de suma importancia debido a la recurrencia de la enfermedad primaria en el postrasplante con distinta incidencia dependiendo de la etiología; por lo que se debe priorizar el estudio del paciente con enfermedad renal para identificar la causa primaria o en su defecto durante el protocolo de trasplante renal se deberá buscar minuciosamente datos clínicos o bioquímicos que orienten a cierta etiología; esto nos permitirá llevar a cabo un seguimiento más exacto en el postrasplante, identificando precozmente datos de recurrencia.

Pese a que en México y a nivel mundial, la DM2 se ha posicionado como la principal causa de ERC, en nuestro estudio dicha etiología se ubicó en el quinto lugar, esto probablemente atribuido a la escases de información en nuestra población con ERC y DM2, hasta hace menos de una década los pacientes con DM2 y ERC no se consideraban candidatos ideales para recibir un órgano renal, justificado por la gran afectación vascular que condiciona la DM2; actualmente se ha progresado en ese rubro; ya que los pacientes con dichas características se incluyen dentro de la misma población candidata a recibir un trasplante, previa realización de protocolo minucioso de trasplante, cabe mencionar que la recurrencia de DM2 postrasplante no es nada despreciable, ante lo cual nosotros como profesionales de la salud renal debemos hacer énfasis en el control estricto metabólico del paciente trasplantado.

La estadística reportada en el CENATRA de trasplante renal por año, denota un crecimiento exponencial desde 1963 con solo 3 trasplantes realizados hasta la fecha en el ultimo corte realizado al 03 de Julio de 2019 con 3,048 trasplantes renales, de los cuáles mas de un 70% corresponde a donación de vivo (para el 2018, de cada 10 trasplantes renales realizados en México, 7 provinieron de una persona viva); casuística similar a la que muestra nuestro estudio ya que el 72.9% de los pacientes habían recibido un órgano renal proveniente de donador vivo; esto probablemente atribuido a la escases de donantes cadavéricos en la actualidad, a pesar de las acciones y programas implementados no solo en el CENATRA sino también en las instituciones de salud para mejorar la consciencia de la donación de órganos, como una nueva oportunidad de vida para el paciente y su familia.

La baja tasa de trasplantes en nuestro país comparada con potencias mundiales como Estados Unidos de Norteamérica, España, Reino Unido por mencionar algunos; se debe a la deficiencia de infraestructura en salud; ya que para la realización del protocolo de donación y recepción del órgano renal se necesita la participación de un grupo especial de especialistas y subespecialistas capacitados en ese ámbito, infraestructura medica y

disponibilidad de fármacos de uso indefinido; afortunadamente el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre cuenta con dichas características.

Por el tipo de donación, la terapia de inducción que prevaleció fue el basiliximab (68.9%), fármaco de primera elección en pacientes de riesgo inmunológico bajo ya establecido en los protocolos de trasplante renal en nuestra institución y a nivel mundial; continuando con el esquema triple clásico de mantenimiento a base de ICN, antimetabolito y corticoide, mismo que en diversos estudios ha mostrado mayor sobrevida del injerto renal libre de eventos inmunológicos.

Al evaluar a la población dividida en subgrupos: con o sin rechazo; no hubo diferencias entre subgrupos de acuerdo a las características demográficas, teniendo subgrupos homogéneos.

Respecto al riesgo inmunológico evaluado por P:R:A pretrasplante: no hubo diferencia entre los subgrupos, caso contrario en el subgrupo que presentó rechazo en donde los pacientes que desarrollaron ADES con MFI >4000 el 100% presentó evento inmunológico durante el seguimiento,

Con este estudio pudimos reportar una incidencia de 10 casos de rechazo/año, similar a la reportada a nivel mundial; con lo cual se da pauta a continuar dicha estadística en nuestro centro.

Desafortunadamente en nuestro estudio no pudimos demostrar el rendimiento diagnóstico de la albuminuria y la creatinina sérica a los 3 meses postrasplante evaluada por subgrupo de i-IFTA; sin embargo demostramos la progresión de dichos marcadores indirectos de la función renal al año postrasplante en los pacientes con mayor grado histológico, definido en nuestro estudio como i-IFTA >1. Pese a que en distintas series se ha establecido que el i-IFTA 2-3 corresponden grados histológicos de alto riesgo para eventos inmunológicos, en nuestra serie observamos que dicho riesgo se presenta a partir de i-IFTA 1. Teniendo como factor protector para eventos inmunológicos, la persistencia de i-IFTA <1 en la biopsia anual.

Encontramos que la asociación de ADES con MFI >4000 y un grado histológico de i-IFTA >1 en las biopsias protocolarias anuales tiene un valor predictivo positivo alto para evento inmunológico.

Por tal motivo, es de gran relevancia recalcar la importancia de la realización de biopsias renales protocolarias durante el seguimiento postrasplante, ya que el grueso de nuestra población que presentó hallazgos histopatológicos compatibles con evento inmunológico no tenían en ese momento expresión clínica; catalogándose como rechazo subclínico; dándonos la oportunidad a nosotros los clínicos el poder otorgar un tratamiento precoz y dirigido; y con ello mejorar la tasa de sobrevida del injerto renal.

Pese a que el i-IFTA se ha posicionado como un patrón de inflamación que orienta a diversas causas de disfunción en el injerto renal; no es específico de eventos inmunológicos, esto demostrado también en nuestro estudio en donde pese a tener grado de i-IFTA 2 y 3 no hubo diferencia significativa entre subgrupos, atribuido probablemente a distintas causas que condicionaron inflamación en el injerto durante el seguimiento; por mencionar algunas: infecciones de vía urinaria, obstrucciones del tracto urinario e infección por BK. Sin embargo al encontrar este patrón histológico, nos hace tener en seguimiento más estrecho a dichos pacientes para evitar la pérdida del injerto renal por cualquier causa.

Nuestros resultados no proveen evidencia de la utilidad del i-IFTA como factor pronóstico de supervivencia del injerto renal, debido a que se requiere un seguimiento más prolongado postrasplante para evaluar de forma adecuada la supervivencia del injerto renal y el rendimiento diagnóstico de marcadores de la función renal como albuminuria y creatinina sérica; ya que la mayoría de los estudios realizados a nivel mundial, la evaluación se llevó a cabo con un seguimiento a 3 a 5 años. Además, la muestra de población deseada deberá ser mayor para evaluar este resultado, por lo que este trabajo ofrece la oportunidad de dar continuidad al proyecto, haciendo más amplia la muestra y seguimiento de los pacientes.

15. CONCLUSIONES

El rendimiento de i-IFTA en biopsias protocolarias a los 3 meses es pobre comparado con las biopsias anuales.

La asociación de ADES con MFI >4000 asociado a i-IFTA >1 confiere riesgo para evento inmunológico.

La persistencia de i-IFTA <1 en las biopsias protocolarias anuales confiere factor de protección para rechazo, comparado con otros subgrupos histológicos.

Se requiere completar una muestra más grande y dar un seguimiento más prolongado, al menos 3 a 5 años postrasplante para evaluar el i-IFTA como un factor pronóstico de supervivencia del injerto renal y además poder evaluar la rentabilidad de los marcadores indirectos de la función renal; albuminuria y creatinina sérica.

16. BIBLIOGRAFÍA

[1] Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica Temprana, Guía de Práctica Clínica, IMSS-335-09, Modificada de Nathan, 2008.

[2] G. Maqueda, «Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos,» Revista Española de Cardiología, pp. 10-21, 2008:8.

[3] Paniagua R «Peritoneal Dialysis in Latin America, chronic kidney disease and dialysis in Mexico,» n° 27, pp. 405-409, 2007.

[4] A Adler, On behalf of the UKPDS Group. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int 2003; 63: 225-232.

[5] D Amato, Prevalence of Chronic Kidney disease in an urban Mexican population, n°68, pp. S11-7, 2005.

[6] M. López, «Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México,» 2009.

- [7] G. Garc, «Identifying Undetected Cases of Chronic Kidney Disease in Mexico . Targeting High-risk Populations,» vol. 4, nº 623-627., 2013.
- [8] T. Obrador, «Prevalence of chronic kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) México and comparison with KEEP US,» vol. 116, nº 77, 2010.
- [9] S. Cantón, «El IMSS en cifras : La mortalidad de la Población derechohabientes,» vol. 42, nº 353-364, 2004.
- [10] W. H. Zhang L, «Chronic kidney disease epidemic: cost and health care,» Semin Nephrol, pp. 29(5): 483-486, 2009.
- [11] B. L. Klarenbach , «Is living kidney donation the answer,» Semin Nephrol, pp. 29(5) 533-538, 2009.
- [12] Pahnwat., «Mineral and bone disorder after kidney transplantation,» Nephrol Dial Transplant, vol. 24, nº 5(4), p. 18: 874–877 , 2015.
- [13] Guía de Práctica Clínica GPC Terapia Inmunosupresora en el Trasplante renal evidencias y recomendaciones, N° de registro: IMSS-112-08.
- [14] Guía de Práctica Clínica Tratamiento Sustitutivo de la Función Renal. Diálisis y Hemodiálisis en la Insuficiencia Renal Crónica Segundo y Tercer Nivel de Atención, catálogo maestro de Guías de Práctica Clínica IMSS-727-14.
- [15] Saran R, US renal data system 2014 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2015;66 suppl 1:S1–306.
- [16] Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Protocolo de Trasplante Renal 2015.
- [17] Morales-Buenrostro LE, Evaluación del riesgo Inmunológico y Terapia de Inducción en Trasplante Renal, ISBN 978-607-97112-0-7.
- [18] Furness PN, Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates. Transplantation 2003, 76:969.
- [19] Scharz A, Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies. Am J transplant 2005; 5:1992.
- [20] Fahmy LM, Long-term renal function in living kidney donors who had histological abnormalities at donation. Transplantation 2016; 100: 1294–8
- [21] Muramatsu, Baseline glomerular sclerosis influences morphological changes, but not level of serum creatinine. Transplant. Proc. 2005; 37: 709–11.

- [22] Arias CC, Supervivencia del injerto renal según categoría de Banff 2013 en biopsia por indicación, *Nefrología* 2016; SEN 36 (6)-660-666.
- [23] Lefaucheur C, T cell-mediated rejection is a major determinant of inflammation in scarred áreas in kidney allografts, *Am J Transplant* 2018;18:377-390.
- [24] El-Zoghby ZM, Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant.* 2009;9:527–35.
- [25] Serón D, Protocol biopsies in renal transplantation: prognostic value of structural monitoring. *Kidney Int* 2007; 72:690-7.
- [26] Gago M, Kidney allograft inflammation and fibrosis, causes and consequences. *Am J Transplant* 2012;1199-1207.
- [27] K. Sakai, Protocol graft biopsy in kidney transplantation, *Nephrology* 23, Suppl. 2 (2018)39-44.
- [28] Rush DN, Sequential protocol biopsies in renal transplant patients. Clinico-pathological correlations using the Banff schema. *Transplantation* 1995; 59: 511–4.
- [29] Miyagi M, Significance of subclinical rejection in early renal allograft biopsies for chronic allograft dysfunction. *Clin Transplant.* 2005; 19: 456–65.
- [30] Ortiz F, Decreased kidney graft survival in low immunological risk patients showing inflammation in normal protocol biopsies. *PLoS One* 2016; 11: e0159717.
- [31] Wohlfahrtova M, Molecular patterns of subclinical and clinical rejection of kidney allograft: Quantity matters. *Kidney Blood Press. Res.* 2015; 40: 244–57.
- [32] Mengel M, Protocol biopsies in renal transplantation: insights into patient management and pathogenesis. *Am J Transplant* 2007 Mar; 7(3):512–517.
- [33] R. Poveda, Histología renal y morfometría del intersticio en pacientes nefróticos tratados con ciclosporina, Vol. 15. Núm.3., junio 1995, paginas 205-302.