

11201



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
PETRÓLEOS MEXICANOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

DE LA BIBLIOTECA

**CLASIFICACIÓN DE LAS BIOPSIAS DE TRASPLANTE RENAL  
DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN DE BANFF 97 DE  
ALOINJERTO RENAL EN EL HCSAE DE LOS AÑOS 1984 AL 2004  
Y SU CONCORDANCIA DIAGNÓSTICA INTEROBSERVADOR**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA

**DRA. ANA VALENCIA LÓPEZ**

**TUTOR DE TESIS: DRA. MA. IRENE RIVERA SALGADO  
ASESORES DE TESIS: DRA. ROSA MA. VICUÑA GONZÁLEZ  
DR. PEDRO M. PASQUEL GARCÍA VELARDE  
DRA. CARMEN BERUMEN GONZÁLEZ  
DR. LUIS ÁLVAREZ AMADOR**



MÉXICO, DF.

SEPTIEMBRE, 2005

m 34788 |



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.

**DR. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA**

Director

Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos

**DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA**

Jefe del Departamento de Enseñanza e  
Investigación

Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos.



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

**DR. PEDRO M. PASQUEL GARCIA VELARDE**

Profesor Titular del Curso de

Anatomía Patológica

Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos

**DRA. MA. IRENE RIVERA SALGADO**

Jefe del Servicio de Anatomía Patológica

Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos

**DRA. ROSA MA. VICUÑA GONZALEZ**

**DRA. CARMEN BERUMEN GONZALEZ**

**DR. PEDRO M. PASQUEL GARCIA VELARDE**

**DR. LUIS ALVAREZ AMADOR**

Asesores de Tesis

Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos



**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**JEFATURA DE INVESTIGACION**

TESIS

PRESENTA LA **DRA. ANA VALENCIA LOPEZ**, MEDICO RESIDENTE DEL  
3er. AÑO DE ANATOMIA PATOLOGICA DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE  
PETROLEOS MEXICANOS

AUTORES

Dra. Ana Valencia López  
Dra. Ma. Irene Rivera Salgado  
Dra. Rosa Ma. Vicuña González  
Dr. Pedro M. Pasquel García Velarde  
Dra. Carmen Berúmen González  
Dr. Luis Alvarez Amador

**TITULO: CLASIFICACION DE LAS BIOPSIAS DE TRASPLANTE RENAL DE  
ACUERDO A LA CLASIFICACION BANFF 97 DE ALOINJERTO RENAL EN  
EL HCSAE DE LOS AÑOS 1984 AL 2004 Y SU CONCORDANCIA  
DIAGNOSTICA INTEROBSERVADOR.**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Ana Valencia López

FECHA: 19- Septiembre - 2005.

FIRMA: [Firma manuscrita]

## **AGRADECIMIENTOS**

**A MI MADRE**

Por todo su cariño, amor y dedicación

**A MI FAMILIA**

Por su amor y apoyo incondicional en todo momento

**A MIS MAESTROS**

Por sus enseñanzas en éstos tres años

**A MIS COMPAÑEROS**

Por su amistad y los momentos agradables que vivimos en la residencia

**A WILLIAM**

Por su amor, paciencia y apoyo incondicional

## INDICE

I.- INTRODUCCION.....	1
II.-ANTECEDENTES.....	3
II.1 INMUNOBIOLOGIA DEL TRASPLANTE.....	4
II.1.1 EL SISTEMA PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD.....	4
II.2 MECANISMOS QUE INTERVIENEN EN EL RECHAZO.....	5
II.2.1 REACCIONES MEDIADAS POR CELULAS T.....	5
II.2.2 REACCIONES MEDIADAS POR ANTICUERPOS.....	6
II.3 INMUNOSUPRESION EN EL TRASPLANTE RENAL.....	6
II.3.1 CICLOSPORINA.....	7
II.3.2 TACROLIMUS.....	8
II.3.3 RAPAMICINA.....	8
II.3.4 MICOFENIL DE MICOFENOLATO.....	8
II.3.5 CORTICOESTEROIDES.....	8
II.3.6 AZATIOPRINA.....	8
II.4 DISFUNCION DEL INJERTO RENAL.....	9
II.5 PAPEL DE LA BIOPSIA RENAL.....	10
II.5.1 RECHAZO HIPERAGUDO.....	10
II.5.2 RECHAZO AGUDO.....	10
II.5.3 RECHAZO CRONICO.....	11
II.5.4 TOXICIDAD INHIBIDORES CALCINEURINA.....	11
A)TOXICIDAD FUNCIONAL.....	11
B)TOXICIDAD AGUDA.....	11
C)TOXICIDAD CRONICA.....	12
II.6 LA CLASIFICACION DE BANFF.....	14
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
IV. JUSTIFICACION.....	18
V. OBJETIVOS.....	18
VI. HIPOTESIS.....	18
VII.MATERIALES Y METODOS.....	18
VII.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	18
VII.2 LIMITE TEMPOROESPACIAL.....	18
VII.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	19
A)CRITERIOS DE INCLUSION.....	19
B)CRITERIOS DE EXCLUSION.....	19
C)CRITERIOS DE ELIMINACION.....	19
VII.4 UNIVERSO DE ESTUDIO.....	19
VII.5 VARIABLES DE ESTUDIO.....	19
VII.6 METODOS DE RECOLECCION.....	20
VII.7 RECURSOS.....	20
VII.8 DISEÑO ESTADISTICO.....	21
VIII. CONSIDERACIONES ETICAS.....	21
IX. RESULTADOS.....	22
X. CONCLUSIONES.....	40
XI. DISCUSION.....	41
XII. BIBLIOGRAFIA.....	42
XIII. ANEXOS.....	43

## I. INTRODUCCIÓN

La terapia sustitutiva de la función excretora renal, incluye los procedimientos de diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal.

En cualquiera de ellos la sobrevida es diferente de acuerdo a la población valorada y factores de riesgo concomitantes, la existencia de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y osteodistrofia renal son los responsables de una menor sobrevida.

El trasplante renal es el tratamiento de elección de la insuficiencia renal crónica, ya que mejora la calidad de vida y por ello la sobrevida del injerto y del paciente. (11)

El campo de los trasplantes de órganos en humanos en uno de los más complejos y fascinantes logros en la medicina moderna y un capítulo brillante de la historia del siglo XX. (20)

Para 1950 diferentes grupos europeos y americanos procedieron con el trasplante renal en humanos de donador cadáver con resultados positivos, seguidos de un éxito absoluto con el primer trasplante renal en gemelos univitelinos en 1954.

Para 1961 se aprueba el uso del tratamiento inmunosupresor.

En México en 1968, los doctores Federico Ortiz Quezada, Manuel Quijano Narezco, Manuel Flores y Regino Ronces Vivero realizaron el primer trasplante renal en el Centro Médico Nacional (Siglo XXI), del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Gracias a éste procedimiento el paciente tuvo una sobrevida de 6 años. (20)

En el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX el primer trasplante renal se realizó en agosto de 1984 y hasta el momento se han realizado 239 trasplantes renales en 223 pacientes, 16 pacientes fueron receptores de un segundo trasplante renal.

Hoy en día, las técnicas de trasplante en nuestro país y en todo el mundo han mejorado considerablemente, además se han desarrollado nuevos medicamentos que disminuyen el posible rechazo del paciente hacia el órgano trasplantado. (20)

Sin duda alguna el rechazo del aloinjerto renal es la complicación más frecuente después de realizado el trasplante. Con los avances en el área de la inmunología y la farmacología, se han podido utilizar medicamentos que disminuyen hasta en un 95% este fenómeno, sobretodo en rechazo agudo durante los primeros doce meses.

La biopsia del injerto renal es el mejor método para diagnosticar las alteraciones patológicas que se producen durante la evolución de los pacientes con trasplantes renales. El perfeccionamiento de las técnicas para realizarla, han hecho de este proceder diagnóstico un examen complementario seguro con escasas complicaciones. (15)

El uso de potentes inmunosupresores como la ciclosporina A, si bien ha elevado, en gran medida, la supervivencia de los injertos renales también ha traído, como consecuencia, una disminución de la expresión sintomática de los episodios de rechazos agudos y crónicos, lo cuál hace cada vez más difícil su diagnóstico. Las desventajas son funcionales (temblor fino distal, hipertensión arterial) y estructurales. Una desventaja del uso de este medicamento es su efecto nefrotóxico (11).

La clasificación original de Banff, fué establecida a partir del consenso alcanzado en una reunión en la ciudad de Banff, Canadá del 2 al 4 de agosto de 1991, por un grupo de patólogos especialistas en riñon, nefrólogos y cirujanos de transplante, organizada principalmente por el doctor Kim Solez.

Su propósito fué hacer la estandarización de la nomenclatura y criterios diagnósticos histológicos para facilitar la evaluación de las biopsias de transplante renal (2).

Esta clasificación fué publicada en 1993, clínicamente validada en numerosos estudios, usada ampliamente por los patólogos y en un gran número de estudios clínicos internacionales para evaluar agentes inmunosupresores (13).

Algunos cambios se realizaron en la cuarta conferencia de Banff en 1997, en la cuál se desarrolló "La clasificación de trabajo Banff 97 de patología del transplante renal". (3)

La clasificación de Trabajo de patología del transplante renal Banff 97 se desarrolló utilizando el esquema de Banff y la modificación de la Prueba Clínica Colaborativa en Transplantes (CCTT), que son las clasificaciones más ampliamente utilizadas en pruebas clínicas de rechazo en la clínica práctica alrededor del mundo. (1)

En la última reunión de Banff en el 2002 se eliminó a la CCTT y sólo quedó la clasificación de Banff 97 como válida.

## II. ANTECEDENTES

La insuficiencia renal crónica es un problema de salud pública en el mundo.

Actualmente se sabe que el 30-40% de los trasplantes renales de cadáver realizados son en pacientes con nefropatía diabética. (21)

El término insuficiencia renal crónica se aplica a la reducción clínicamente significativa, progresiva e irreversible, del número de nefronas funcionantes en un período de meses o años dependiendo de la etiología subyacente.

Este término debe ser reservado más específicamente para aquellos pacientes que tienen menos de 30 cc/min de porcentaje de filtración glomerular menores de 30 ml por minuto.

La incidencia de insuficiencia renal crónica terminal es variable, siendo mayor en EE.UU. (140-180 pmp) y Japón ( 180 pmp), en tanto que es menor en Europa (oscilando entre 50-90 pmp según los distintos países). (14)

La incidencia de nuevos pacientes con insuficiencia renal terminal en los Estados Unidos en 1998 fue de 85,520, representando un porcentaje de incidencia de 308 casos por millón de personas, la prevalencia fue de 323,821 personas, representando un porcentaje de prevalencia de 1160 casos por millón de personas.

La insuficiencia renal crónica afecta a todas las razas, pero en los Estados Unidos, existe un aumento en la incidencia de insuficiencia renal terminal en negros y población americana nativa comparada con asiáticos y blancos. Afecta a hombres y mujeres por igual y puede ser encontrada en personas de cualquier edad, desde niños hasta ancianos.

La frecuencia relativa de las causas de IRC varía de región en región, pero como guía orientativa general, diremos que están dentro del siguiente rango:

- Enfermedades glomerulares, 10-20%
- Nefropatía diabética, 30-40%
- Poliquistosis renal, 7-12%
- Nefropatías intersticiales, 8-18%
- Nefropatías vasculares, 10-20%
- Causa indeterminada, 10-25%
- Otras causas misceláneas, 5-10%

Enfermedad vascular.- Estenosis de la arteria renal, nefroangiosclerosis por hipertensión arterial y trombosis de la vena renal.

Enfermedad glomerular primaria.- Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I y II, nefropatía membranosa, nefropatía por IgA, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, enfermedad de cambios mínimos, glomerulonefritis rápidamente progresiva, síndrome de Goodpasture.

Enfermedad glomerular secundaria.- neuropatía diabética, neuropatía lúpica, artritis reumatoide, enfermedad del tejido conectivo, esclerodermia, síndrome de pulmón riñón, granulomatosis de Wegener, glomerulonefritis postinfecciosa, endocarditis bacteriana, hepatitis B y C, sífilis, virus de inmunodeficiencia humana, uso de heroína, amiloidosis.

Enfermedad tubulo intersticial.- Medicamentos (sulfas, alopurinol), infecciosas (virales, bacterianas, parasitarias), síndrome de sjögren, hipocalemia crónica, sarcoidosis, mieloma múltiple, nefritis por radiación, riñones poliquisticos, cistinosis.

Obstrucción del tracto urinario.-Urolitiasis, hipertrofia prostática benigna, tumores, fibrosis retroperitoneal, compresión ureteral, vejiga neurogénica.

Destaca en los últimos años el fuerte incremento de la nefropatía diabética como causa de insuficiencia renal crónica, representando el 30-40% de los pacientes que precisan tratamiento sustitutivo en EE.UU, Canadá y Japón y un 10-25% en Europa (aunque ésta proporción va en aumento).

Dado el incremento de edad de la población de diálisis, las causas de origen vascular (Hipertensión arterial, crecimiento del ventrículo izquierdo, arteriosclerosis), y referidas en general como nefroangiosclerosis, también han aumentado notablemente (15-25%). Sin embargo, conviene señalar que el elevado porcentaje de causas vasculares está basado en diagnósticos clínicos en pacientes hipertensos con insuficiencia renal. (14)

El manejo conservador de la insuficiencia renal crónica en la etapa prediálisis y la preparación del paciente para un programa combinado de diálisis y trasplante debe realizarse en una consulta destinada a tales efectos, protocolizada y con criterios uniformes. (15)

El curso evolutivo depende de la enfermedad de base y de las características individuales de los pacientes, por lo que el tiempo de entrada en diálisis es, con frecuencia, difícil de predecir.

El trasplante renal es el tratamiento de elección de la insuficiencia renal crónica.

En comparación con la diálisis crónica, mejora la calidad de vida y disminuye la mortalidad de la mayoría de los pacientes. Sin embargo, no todos los enfermos son trasplantados, y en muchos se requiere cirugía o medidas intervencionistas previas a su inclusión en la lista de espera de trasplante. (15)

## **II.1 INMUNOBIOLOGIA DEL TRASPLANTE**

### **II.1.1 EL SISTEMA PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD**

Esta investigación permitió a lo largo de los años 60 y 70, el reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), la estructura antigénica encargada de la identificación de todas las células del organismo y de su diferenciación de las células extrañas. (14)

La función fisiológica fundamental de las moléculas de histocompatibilidad de la superficie celular consiste en captar fragmentos de péptidos de proteínas extrañas para presentarlos a las células T específicas del antígeno. Las moléculas de histocompatibilidad y sus genes correspondientes tienen estructuras complejas y aún no completamente conocidas. Los antígenos de histocompatibilidad son codificados por varios genes, pero los que codifican a los antígenos de mayor importancia en los trasplantes se encuentran reunidos en un pequeño segmento del cromosoma 6. Este grupo constituye el MHC humano, también conocido como complejo de antígeno leucocitario humano (HLA), ya que los antígenos codificados por el MHC se descubrieron inicialmente en los leucocitos. El sistema HLA es muy polimórfico, lo que constituye una barrera formidable para el trasplante de órganos. (17)

Los productos de los genes del MHC se clasifican en tres grupos, según su estructura química, su distribución en los tejidos y sus funciones. Los genes de la clase I y II codifican glucoproteínas de la superficie celular, y los genes de clase III lo hacen con componentes del sistema de complemento.

Los antígenos de clase I se expresan en la superficie de todas las células nucleadas y en

las plaquetas. Están codificados por tres loci estrechamente relacionados y designados como HLA-A, HLA-B y HLA-C. En general las moléculas MHC de clase I se unen a los polipéptidos derivados de proteínas, por ejemplo antígenos virales, que son sintetizados en el interior de la células, su asociación a moléculas MHC y su transporte hasta la superficie celular constituye un proceso complicado. En él intervienen complejos proteolíticos (proteosomas), que digieren las proteínas antigénicas separándolas en péptidos cortos, y proteínas de transporte, que llevan los fragmentos peptídicos desde el citoplasma al retículo endoplásmico. En el interior de este último, los péptidos se unen a la hendidura de unión al antígeno de las cadenas pesadas de clase I recién sintetizadas, para asociarse después a la B2 microglobulina, a fin de formar un trímero estable para su presentación a los linfocitos T citotóxicos CD8+. Las células T citotóxicas CD8+ sólo pueden reconocer los péptidos virales (o de otra procedencia) si les son presentados formando complejos con los antígenos de clase I propios. Como una de las funciones importantes de las células T CD8+ consiste en eliminar las células T infectadas por virus, es razonable que expresen ampliamente los antígenos HLA de clase I. (17)

Los antígenos de clase II están codificados por una región denominada HLA-D, que posee tres subregiones: HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR. Parece que al igual que sucede con las moléculas de clase I, el polimorfismo de las moléculas de clase II está relacionado con la unión diferencial a los péptidos antigénicos. La naturaleza de los péptidos que se unen a las moléculas de clase II difiere de la de aquellos que lo hacen a las moléculas de clase I. En general, las moléculas de clase II presentan antígenos exógenos ( p.ej., microbios extracelulares, proteínas solubles), que primero son introducidos en la célula y procesados en sus endosomas o lisosomas. A continuación los péptidos resultantes de la separación proteolítica se asocian a los heterodímeros de clase II dispuestos en el retículo endoplásmico. Por último el complejo MHC-péptido es transportado hasta la superficie de la célula, donde puede ser reconocido por las células colaboradoras CD4+. Como las células CD4+ sólo pueden reconocer antígenos en el contexto de moléculas de clase II propias, suelen ser consideradas como restringidas a la clase II.

Al contrario que los antígenos de clase I, la distribución de las moléculas MHC de clase II en los tejidos se limitan en gran medida a las células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas y células B). (17)

## **II.2 MECANISMOS QUE INTERVIENEN EN EL RECHAZO**

Salvo en los casos de gemelos HLA idénticos en los que las células del injerto son reconocidas como propias, la puesta en contacto del paciente con el injerto activa los mecanismos del sistema inmune que reconocen a las células extrañas y las destruyen. Esta activación del sistema inmune es tanto más intensa cuanto más dispares sean inmunológicamente hablando, la pareja donante/receptor. (14)

El rechazo de un injerto depende del reconocimiento que el huésped hace del tejido injertado como extraño. En el hombre, los antígenos responsables del rechazo son los del sistema principal de histocompatibilidad (HLA). El rechazo es un proceso complejo en el que intervienen tanto la inmunidad de tipo celular como los anticuerpos circulantes. (17)

### **II.2.1 Reacciones mediadas por células T**

Parece que en este fenómeno participan tanto la activación de los LTC CD8+ como las reacciones de hipersensibilidad retardada desencadenadas por las células colaboradoras CD4+. Se han propuesto dos vías distintas, aunque no mutuamente excluyentes, llamadas directa e indirecta. (17)

En la llamada vía directa, las células T del receptor del trasplante reconocen las moléculas MHC alogeneicas sobre la superficie de una célula presentadora de antígeno

del donante, ya que no sólo expresan grandes cantidades de moléculas HLA de clase I y II, sino que también están dotadas de moléculas coestimulantes. Las células T del huésped encuentran a las células dendríticas en el interior del órgano donado o una vez que estas células emigran hacia los ganglios linfáticos de drenaje. En la reacción intervienen tanto células T CD4+ como las CD8+ del receptor de trasplante. El subgrupo de células T colaboradoras CD4 comienza a proliferar cuando reconoce las especificidades alogeneicas de clase II. Al mismo tiempo, los precursores de los LTC CD8 que poseen receptores para los antígenos HLA de clase I, se diferencian hacia LTC maduros. Una vez generados los LTC maduros, lisan al tejido injertado a través de mecanismos ya expuestos. (17)

En la llamada vía indirecta de alorreconocimiento, los linfocitos T del receptor reconocen a los antígenos del injerto una vez que les son presentados por las células presentadoras de antígenos propias del receptor. Los péptidos derivados del tejido donante son presentados en la fosa o surco de captación de antígenos de las moléculas MHC del huésped. Esta vía indirecta es similar al procesamiento y a la presentación fisiológicos de otros antígenos extraños (p. ej., microbianos). Por el contrario, el reconocimiento directo de las moléculas MHC alogeneicas es aparentemente paradójico, según las reglas de la autolimitación del MHC. (17)

## **II.2.2 Reacciones mediadas por anticuerpos**

Aunque no existen grandes dudas sobre el hecho de que las células T son esenciales para el rechazo de los trasplantes de órganos, también los anticuerpos producidos frente a los aloantígenos intervienen en el mismo. Este proceso puede adoptar dos formas. El rechazo hiperagudo se produce cuando en la circulación del receptor existen anticuerpos previamente formados frente al donante. Estos anticuerpos pueden existir en un receptor que ya ha rechazado un trasplante renal. Las transfusiones sanguíneas previas procedentes de donantes de HLA no idénticos pueden inducir asimismo una presensibilización, ya que tanto las plaquetas como los linfocitos son especialmente ricos en antígenos HLA. En estos casos, el rechazo se produce inmediatamente después del trasplante. Con el sistema actual de pruebas cruzadas, es decir, la comprobación del anticuerpo frente a los linfocitos del donante en el suero del receptor, el rechazo hiperagudo ha dejado de ser un problema clínico importante.

En los receptores sin sensibilización previa a los antígenos trasplantados, la exposición a los antígenos HLA de clase I y II del donante puede desencadenar la producción de anticuerpos. Los anticuerpos formados por el receptor causan lesiones a través de diversos mecanismos, entre ellos la citotoxicidad dependiente del complemento, la citólisis de tipo celular mediada por anticuerpos y el depósito de complejos antígeno-anticuerpo. En el rechazo, la primera diana de estos anticuerpos es la vascularización del anticuerpo, histológicamente se traduce con vasculitis. (17)

## **II.3 INMUNOSUPRESION EN EL TRASPLANTE RENAL**

Tras el trasplante renal es fundamental conseguir un equilibrio entre el efecto inmunosupresor de los fármacos y la respuesta inmunológica del huésped en aras de evitar las infecciones oportunistas. Por tanto, antes de administrar una terapia inmunosupresora hay que valorar la eficacia y potencial toxicidad de la misma, así como individualizar en ciertos casos el tratamiento. Con todo, no hay consenso universal sobre el mejor régimen inmunosupresor a utilizar. (15)

### II.3.1 CICLOSPORINA

La introducción de la ciclosporina ha proporcionado un enfoque completamente diferente nuevo dentro del ámbito de la inmunosupresión por su alta capacidad selectiva para inhibir la activación de células T, se realizó un ensayo clínico inicial en 1981 por Borel y colaboradores.

La ciclosporina A, procede de un endecapéptido cíclico lipofílico extraído del hongo *Tolypocladium inflatum* Gams. Se une a un receptor intracelular (ciclofilina), formando un complejo activo que se une e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. La calcineurina participa en el control de la transcripción de RNA para la síntesis de citoquinas (IL-2, IFN- $\gamma$ , IL 4 y FNT alfa). Así inhibe la proliferación de células T, evitando la expansión clonal de las células T helper y citotóxicas. Los linfocitos T supresores no se ven afectados.

Se utiliza exclusivamente en inmunosupresión primaria de forma aislada o en asociación a otras drogas inmunosupresoras. (18)

Puede producir nefrotoxicidad aguda, asociado a niveles de ciclosporina elevados y es más frecuente durante las primeras semanas del trasplante. Se origina por la intensa vasoconstricción de la arteriola aferente que reduce el filtrado glomerular. Se manifiesta por oliguria, insuficiencia renal, hipertensión arterial, hiperuricemia e hiperpotasemia moderada. Revierte al disminuir la dosis. También puede producir nefrotoxicidad crónica, la cuál es la más importante y se debe a la exposición continuada de los efectos nefrotóxicos de la ciclosporina. Se manifiesta por afectación progresiva e irreversible de la función renal. (18)

A nivel histológico se han descrito diversas lesiones:

**Arteriopatías:** Afecta principalmente la arteriola aferente (las células musculares lisas se necrosan y son sustituidas por depósitos de material protéico). Se asocia al desarrollo de fibrosis intersticial y atrofia tubular.

**Fibrosis intersticial en bandas:** A veces junto a vacuolización isométrica de las células epiteliales.

**Microangiopatía trombótica:** Clínicamente se manifiesta en forma de síndrome urémico-hemolítico (SUH). (18)

Nefrotoxicidad	Disestesias
Toxicidad aguda	Convulsiones
Toxicidad crónica	Músculoesqueléticos
SUH/Microangiopatía	Artralgias
Trombótica.	Distrofia refleja
Hepatotoxicidad aguda	Metabólicos
Hipertensión arterial	Intolerancia a la glucosa
Hipertricosis	Hipercolesterolemia
Facies brutalizada	Hiperuricemia y gota
Hiperplasia gingival	Hipomagnesemia
Neurológicos	Hiperkaliemia
Temblores	
Cefalea	

### **II.3.2 TACROLIMUS**

El tacrolimus es un macrólido derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Forma un complejo intracitoplásmico con una inmunofilina específica (FKBP) capaz de bloquear la actividad fosfatasa de la calcineurina e inhibiendo así la transcripción de diferentes genes (IL 2 y otros). Inhibe la activación y proliferación de las células T y la síntesis de linfocitos T citotóxicos. Se utiliza para prevenir el rechazo agudo y para el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente. Entre sus efectos adversos se encuentra la nefrotoxicidad, similar a la que produce la ciclosporina, alteraciones neurológicas, mayor susceptibilidad al desarrollo de infecciones y neoplasias.

### **II.3.3 RAPAMICINA**

La rapamicina es un macrólido obtenido a partir del hongo *Streptomyces hygroscopicus*. Actúa en una etapa de proliferación celular más tardía, inhibiendo las señales específicas para las citoquinas. Como el tacrolimus, se une a FKBP-12, pero a diferencia de éste, no inhibe la calcineurina. En inmunosupresión tiene un efecto inmunosupresor sinérgico. La principal ventaja de la rapamicina respecto al tacrolimus y la ciclosporina es la ausencia de nefrotoxicidad. (15)

### **II.3.4 MICOFENOLATO DE MOFETIL**

El micofenolato de mofetil es un etil éster del ácido micofenólico que inhibe selectivamente la síntesis de novo de las purinas, la proliferación de linfocitos T y B, la expresión de moléculas de adhesión y la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular. En general se emplea junto a la ciclosporina y el tacrolimus para prevenir el rechazo agudo. Los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, alteraciones hemáticas). (19)

### **II.3.5 CORTICOESTEROIDES**

Los corticoesteroides están indicados en la prevención (inmunosupresión primaria) y en el tratamiento del rechazo agudo. En la prevención del rechazo agudo se utilizan siempre en combinación con otras drogas en regímenes de doble ó triple terapia. Entre los efectos adversos más destacados se encuentran: aumento de la susceptibilidad a las infecciones, obesidad, osteonecrosis aséptica, hiperglicemia, hipertensión arterial, dislipidemia, úlcera péptica, acné, hirsutismo y facies cushingoide. (15)

### **II.3.6 AZATIOPRINA**

La azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina que inhibe la síntesis de purinas y, por tanto, la proliferación de linfocitos T. Se utiliza en inmunosupresión primaria en asociación a otras drogas. No es un fármaco eficaz para el tratamiento del rechazo agudo. El efecto adverso más frecuente es la mielodepresión (neutropenia y con menor frecuencia trombopenia) y, ocasionalmente, anemia megaloblástica, que no siempre responde al tratamiento con vitamina B12 y ácido fólico. Algunos pacientes presentan toxicidad hepática (colestasis intrahepática) a las pocas semanas de instaurar el tratamiento, mejorando rápidamente tras la reducción o suspensión de la droga. El tratamiento prolongado aumenta la susceptibilidad a las infecciones y el riesgo de desarrollar neoplasias. (14)

## II.4 DISFUNCION DEL INJERTO RENAL

La complicación más frecuente tras el trasplante renal es la disfunción del injerto. Su prevención, diagnóstico y tratamiento precoz mejoran la supervivencia del injerto. Sus causas varían según el momento en que aparezca y el diagnóstico diferencial ha de considerar diferentes periodos de tiempo. (15)

TABLA 2 CAUSAS DE DISFUNCION DEL INJERTO EN LOS DIFERENTES PERIODOS POSTRASPLANTE	
Periodo	Causas
<b>Postrasplante Inmediato</b> (0-7 días) (Función renal Retrasada o función lenta Del injerto.	Necrosis tubular aguda (NTA) Rechazo hiperagudo Rechazo agudo acelerado Obstrucción tracto urinario Trombosis vasculares y ateroembolismo. Hipovolemia Toxicidad por drogas Síndrome urémico hemolítico Injerto no viable
<b>Postrasplante precoz</b> (1-2 semanas)	Rechazo agudo Toxicidad por CsA/tacrolimus Toxicidad por otros fármacos Obstrucción del tracto urinario o fuga urinaria Disminución perfusión renal Recurrencia de la enfermedad de base. Infecciones
<b>Postrasplante tardío</b> -Disfunción aguda tardía (más de 3 meses)	Depleción de volumen Toxicidad por CsA/tacrolimus Rechazo agudo Obstrucción vía urinaria Recurrencia enfermedad primaria Estenosis arteria renal Nefritis intersticial (infección BK Poliomavirus)
-Disfunción crónica tardía (más de 3 meses, puede iniciarse antes).	Nefropatía crónica del trasplante ó rechazo crónico Nefropatía crónica por CsA/tacrolimus Nefropatía hipertensiva Obstrucción del tracto urinario Infecciones virales (CMV o poliomavirus) Enfermedad recurrente o de novo.

## II.5 PAPEL DE LA BIOPSIA RENAL

El estudio histológico puede aportar gran número de datos morfológicos que tienen implicaciones terapéuticas y valor pronóstico.

Es el estándar de oro, pero tiene limitaciones (material insuficiente, patología del donante, lesiones incipientes. (4)

Las biopsias renales en riñones trasplantados se realizan para: a) valorar si la falla del trasplante se debe a rechazo, nefrotoxicidad causada por drogas inmunosupresoras ( ciclosporina A, tacrolimus) u otras causas, tales como necrosis tubular aguda, pielonefritis aguda infecciosa, obstrucción de la vasculatura o del tracto urinario, enfermedades glomerulares recurrentes o de novo.

b) Si existe rechazo, evaluar la intensidad y la naturaleza del rechazo, y predecir el potencial de reversibilidad de las lesiones con tratamiento. El rechazo ha sido clasificado como hiperagudo, agudo y crónico. (16)

### II.5.1 RECHAZO HIPERAGUDO

Puede ocurrir minutos u horas después de la revascularización, con el inmediato cese del flujo urinario. El diagnóstico puede ser obvio para el cirujano cuando vé cianosis moteada y disminución de turgencia del riñón trasplantado.

La reacción se produce por interacción de anticuerpos circulantes preformados del paciente con los antígenos de las células endoteliales del donante. (12)

Hay trombos de fibrina en todos los vasos renales, incluyendo los capilares glomerulares y vénulas peritubulares. La trombosis está asociada con infartos y necrosis tubular y hay infiltrado por leucocitos dentro de los glomérulos, capilares peritubulares e intersticio.

La inmunofluorescencia puede mostrar tinción lineal para IgM, IgG y C3 a lo largo de los capilares glomerulares y peritubulares.

La microscopía electrónica muestra, plaquetas, fibrina y evidencia de necrosis de las células endoteliales de los capilares glomerulares y otros vasos. (16)

### II.5.2 RECHAZO AGUDO

Puede ocurrir en cualquier momento durante el curso del trasplante. Es más frecuentemente visto en los meses posteriores al trasplante y se vuelve menos común después del primer año. Se pueden ver dos patrones, vascular e intersticial. (12)

En el rechazo agudo vascular, los cambios más severos ocurren en las arterias de pequeño calibre, venas y arteriolas. Esto está usualmente asociado con infiltración de la íntima por células inflamatorias mononucleares y cambios en la media. Los cambios de la íntima pueden estar acompañados por trombosis o proliferación de la íntima. En aquellos casos de progresión a rechazo irreversible los vasos se obliteran con necrosis de las paredes.

Los glomérulos muestran edema de células endoteliales, incremento en celularidad y trombosis ocasional. También puede observarse hemorragia intersticial, necrosis tubular e infartos. La inmunofluorescencia puede revelar en ocasiones la presencia de componentes del complemento en las paredes de los vasos y en los glomérulos. (16)

La microscopía electrónica demuestra edema de células endoteliales asociada con separación del endotelio de la membrana basal.

En el rechazo agudo intersticial, también llamado rechazo celular se observa edema e infiltración focal del intersticio y capilares peritubulares por linfocitos en etapas tempranas. Conforme el rechazo progresa, el infiltrado inflamatorio se vuelve más difuso y los linfocitos están acompañados por células plasmáticas, monocitos y macrófagos.

Un hallazgo característico es la invasión de las células del epitelio tubular por linfocitos, produciendo una lesión conocida como tubulitis. La intensidad del infiltrado y el daño tubular son características usadas para gradificar el rechazo.

La inmunofluorescencia es generalmente negativa, con excepción de alguna reacción por fibrina en vasos afectados e inmunoglobulinas en células inflamatorias. La microscopía electrónica muestra daño tubular y regeneración y muchas células inflamatorias en el intersticio. Los cambios glomerulares y vasculares están invariablemente presentes, pero generalmente son leves. (12)

### **II.5.3 RECHAZO CRONICO**

Actualmente definido como nefropatía crónica del injerto.

Puede ocurrir en cualquier momento, desde varios meses hasta varios años después del trasplante y una vez iniciado es irreversible. (16)

Constituye la causa más común de falla del trasplante dentro de los 6 a 12 meses postrasplante.

Es el estadio final de episodios repetidos de rechazo agudo vascular o intersticial. También largos períodos de administración de ciclosporina A o tacrolimus probablemente contribuyen al desarrollo de los cambios que son vistos en el rechazo crónico. (12)

Microscópicamente es muy similar a la imagen que se observa en la nefrosclerosis. Los vasos sanguíneos, especialmente los interlobulares y las arterias arcuatas muestran proliferación severa de la íntima obliterativa o ensanchamiento mucoide de la íntima. La reduplicación o disrupción de la lámina elástica y fibrosis irregular de la media también son comunes. Los túbulos están atróficos y el intersticio difusamente cicatrizado. Las lesiones glomerulares consisten en colapso capilar glomerular isquémico, engrosamiento de las paredes capilares y esclerosis segmentaria y global.

Las paredes de los capilares pueden estar engrosadas debido a un ensanchamiento marcado del espacio subendotelial o interposición mesangial, el cuál es mejor demostrado por microscopía electrónica. No se observan complejos inmunes, aunque los estudios de inmunofluorescencia pueden mostrar ocasionalmente depósitos lineales o granulares de IgM, IgG y componentes del complemento. (16)

### **II.5.4 TOXICIDAD POR INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA (CICLOSPORINA A Y TACROLIMUS)**

La nefrotoxicidad puede ocurrir no solo en los pacientes trasplantados, sino también en aquellos pacientes que la reciben por otras razones. La toxicidad por ciclosporina está relacionada a la dosis, y ha sido clasificada en toxicidad funcional en la cuál no hay cambios estructurales y la forma morfológica en la cuál la toxicidad se manifiesta por una variedad de lesiones que afectan los túbulos, vasos e intersticio renal. Existen tres patrones reconocidos: nefrotoxicidad aguda, nefrotoxicidad crónica y microangiopatía trombótica.

#### **A) Toxicidad funcional**

Este tipo de toxicidad probablemente afecta a cada paciente que recibe este medicamento. Existe un leve disminución de la función renal y una leve elevación de los niveles de creatinina sérica, pero ambos son reversibles si se reduce la dosis. Las biopsias renales de éstos pacientes son normales.

#### **B) Toxicidad aguda**

Las manifestaciones clínicas son similares a las de la toxicidad funcional, pero tienden a ser más severas. Histológicamente se caracteriza por vacuolación de los túbulos proximales, frecuentemente con un patrón isométrico, con mitocondrias gigantes,

lisosomas grandes y microcalcificaciones. La microscopía electrónica ha demostrado que la vacuolación es el resultado de dilatación del retículo endoplásmico. Las arteriolas pueden mostrar degeneración de las células de músculo liso de la media, necrosis/apoptosis, edema de células endoteliales, engrosamiento de la íntima, hialinosis variable y depósitos mucoides, los cuáles pueden resultar en un estrechamiento significativo del lumen vascular. La nefrotoxicidad aguda es usualmente dosis dependiente y reversible.

### **C)Toxicidad crónica**

Clínicamente se manifiesta por una progresión lenta hacia la falla renal e hipertensión. Las biopsias muestran arteriopatía y fibrosis intersticial con atrofia tubular. La arteriopatía consiste en hialinosis nodular o difusa de las paredes de los vasos o engrosamiento mucoso de la íntima, resultando en estrechamiento u oclusión del lumen vascular. Los cambios son acompañados por fibrosis intersticial focal y atrofia tubular. Cuando el proceso está avanzado se puede observar glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Los cambios de la nefrotoxicidad son irreversibles.

### **D)Microangiopatía trombótica**

Los pacientes con toxicidad por ciclosporina pueden desarrollar síntomas similares a los del síndrome urémico hemolítico a los pocos días o semanas después del trasplante. Los hallazgos histológicos son aquellos de microangiopatía trombótica con plaquetas y trombos de fibrina en los glomerulos y los vasos, con mínimo infiltrado inflamatorio. El pronóstico de éstos pacientes es generalmente pobre.

**TABLA 3**  
**LESIONES ELEMENTALES DE LAS DIFERENTES ESTRUCTURAS RENALES**  
**EN EL RIÑÓN TRASPLANTADO Y SU POSIBLE SIGNIFICADO DIAGNOSTICO**

<b>ESTRUCTURA</b>	<b>LESION</b>	<b>HALLAZGO</b>	<b>DIAGNOSTICO</b>
Túbulos	-Tubulitis -Vacuolización -Necrosis  -Atrofia	-Infiltración por linfocitos -Vacuolas citoplasmáticas -No núcleos, citoplasma Opaco, túbulos desnudos -Menor sección tubular y altura epitelio, membrana basal engrosada.	-Rechazo agudo -Toxicidad CsA/Tac -NTA  -Lesión crónica, patología donante.
Vasos	-Arteritis  -Engrosamiento Intimal -Arteriopatía	-Endotelitis, necrosis fibrinoide, arteritis transmural. -Disminución calibre arterial y fibrosis intimal. -Hialinización nodular arteriolar, degeneración capa Muscular.	-Rechazo agudo  -Rechazo crónico Patología donante -Toxicidad CsA/Tac Diabetes, HTA.
Glomérulos	-Glomerulitis  -Glomerulonefritis -Esclerosis -Isquemia -Otros	-Cel mononucleadas en Glomérulos. -Recurrente de novo -Esclerosis oville glomer. -Colapso oville glomer. -PMN en glomérulos	-Inespecífico  -Lesión crónica -Lesión crónica -RMA, SUH -
Intersticio	-Infiltrado -Edema  -Hemorragia, infarto -Fibrosis  -Otros	-Cel. Linfomonocitarias -Mayor distancia entre túbulos. -Extravasación hemática -Acúmulo matriz extracelular. -Eosinófilos, plasmáticas, PMN.	-Inespecífico -Inespecífico  -Rechazo agudo -Lesión crónica  -Variable
(RMA=Rechazo mediado por anticuerpos; SUH síndrome urémico hemolítico); PMN: Polimorfonucleares.)			

## II.6 LA CLASIFICACION DE BANFF

En la década pasada en orden de ayudar a establecer una guía terapéutica uniforme para el manejo clínico y una evaluación objetiva para pruebas clínicas de nuevos agentes inmunosupresores anti rechazo, se desarrollaron varios sistemas de clasificaciones para la evaluación de las biopsias de trasplante renal.

La mejor conocida es la clasificación de Banff.

La clasificación original de Banff, fué establecida a partir del consenso alcanzado en una reunión en la ciudad de Banff, Canadá del 2 al 4 de agosto de 1991, por un grupo de patólogos especialistas en riñon, nefrólogos y cirujanos de trasplante, organizada principalmente por el doctor Kim Solez. Su propósito fué hacer la estandarización de la nomenclatura y criterios histológicos diagnósticos para facilitar la evaluación de las biopsias de trasplante renal (2). Esta clasificación fué publicada en 1993, clínicamente validada en numerosos estudios, usada ampliamente por los patólogos y en un gran número de estudios clínicos internacionales para evaluar agentes inmunosupresores (13).

### Clasificación de Banff 93

TABLA 4

1.Normal
2.Rechazo hiperagudo
3.Cambios limítrofes (rechazo agudo leve) Se utiliza esta categoría cuando no hay arteritis, pero hay infiltración por células mononucleares leve ó moderada, con focos de tubulitis leve (1 ó 4 células mononucleares por túbulo).
4.-Rechazo agudo Grado I. Rechazo agudo leve Hay infiltración mononuclear intersticial con más del 25% del parénquima renal afectado, focos de tubulitis moderada (más de 4 mononucleares por túbulo). Grado II. Rechazo agudo moderado a)Focos con infiltración intersticial significativa y focos de tubulitis severa ( más de 10 mononucleares por túbulo) y/o: b)Arteritis leve ó moderada Grado III. Rechazo agudo severo Arteritis de la íntima severa y/o transmural, con cambios fibrinoides y necrosis de la media, infarto focal ó hemorragia intersticial.
5.-Nefropatía crónica Grado I.Nefropatía crónica del trasplante leve Fibrosis intersticial leve y atrofia tubular Grado II. Nefropatía crónica del trasplante moderada Fibrosis intersticial moderada y atrofia tubular Grado III. Nefropatía crónica del trasplante severa. Fibrosis intersticial severa, atrofia y pérdida tubular.
6.- Otros cambios no considerados debidos a rechazo)

Sin embargo ésta clasificación siempre fue vista como una clasificación de trabajo , con la intención de hacer cambios y mejoras con el tiempo. Este proceso se facilitó por las series subsiguientes de reuniones en Banff, Canadá, y por el uso de internet como una herramienta de discusión. (13)

Algunos cambios se realizaron en la cuarta conferencia de Banff en 1997, en la cuál se desarrolló "La clasificación de trabajo Banff 97 de patología del trasplante renal".

La clasificación de Trabajo de patología del trasplante renal Banff 97 se desarrolló utilizando el esquema de Banff y la modificación de la Prueba Clínica Colaborativa en Trasplantes (CCTT), que son las clasificaciones más ampliamente utilizadas en pruebas clínicas de rechazo en la clínica práctica alrededor del mundo (1).

### Clasificación de Banff 97

TABLA 5

<p>1.-Normal</p> <p>2.-Rechazo mediado por anticuerpos El cuál se ha demostrado es debido al menos en parte a los anticuerpos anti-donante. a)Inmediato (hiperagudo) b)Retardado (agudo acelerado)</p> <p>3.-Cambios limítrofes: "Sospechosos de rechazo agudo". No hay arteritis, pero hay focos de tubulitis leve ( 1 ó 4 mononucleares por túbulo) y por lo menos 10.</p> <p>4.-Rechazo agudo activo Grado IA. Casos con infiltración mononuclear intersticial significativa, con más del 25% del parénquima afectado, y focos de tubulitis moderada (más de 4 mononucleares por túbulo ó grupo de 10 células tubulares) Grado IB. Casos con infiltración intersticial significativa (más del 25% del parénquima renal afectado), y focos de tubulitis severa (más de 10 mononucleares por túbulo ó grupo de 10 células tubulares). Grado IIA. Casos con arteritis de la íntima leve ó moderada. Grado IIB. Casos con arteritis de la íntima severa, que comprenden más del 25% del área luminal. Grado III. Casos con arteritis transmural y/o cambio fibrinoide y necrosis de la media, con inflamación linfocítica.</p> <p>5.-Nefropatía crónica esclerosante del injerto Grado I. Fibrosis leve intersticial y atrofia tubular sin (a) ó con (b) cambios específicos que sugieran rechazo crónico. Grado II. Fibrosis intersticial moderada y atrofia tubular (a) ó (b). Grado III. Fibrosis intersticial severa, atrofia y pérdida tubular (a) ó (b).</p> <p>6.-Otros.Cambios no considerados como debidos a rechazo.</p> <p>a) El formato de reporte recomendado es una descripción narrativa seguida por códigos numéricos en paréntesis. En primera instancia la categorización debe estar basada en cambios patológicos, después puede ser integrada con datos clínicos como un segundo paso. Se puede usar más de una categoría diagnóstica si es apropiado. b)Las lesiones glomerulares y vasculares ayudan a definir el tipo de nefropatía crónica; el rechazo crónico/recurrente puede ser diagnosticado si son vistas las lesiones vasculares típicas.</p>
---

En ésta clasificación los cambios mayores que se realizaron con respecto a la clasificación anterior fueron en los cambios de rechazo agudo. En la clasificación original de Banff 93, se habían unido el rechazo celular y vascular, y el grado II de rechazo agudo incluía casos con tubulitis severa(2a) y arteritis de la íntima leve(2b). Sin embargo, reuniones subsiguientes aceptaron la evidencia, de que ésta fusión era probablemente un error y que los cambios de rechazo vasculares indican un peor pronóstico y menor respuesta a la terapia.

Se observó que el pronóstico del rechazo con inflamación tubulointersticial era mejor que el rechazo agudo vascular y se demostró que la clasificación de 1993 era poco útil (3). Tanto es así, que en los criterios de Banff publicados en 1997 se separase claramente el rechazo tubulointersticial del rechazo vascular. (3)

También en ésta nueva clasificación, la tubulitis en túbulos atróficos ahora es excluida como un criterio de rechazo, el rechazo severo requiere de cambios transmurales en las arterias, el rechazo "borderline" sólo puede ser interpretado en un contexto clínico, el rechazo mediado por anticuerpos está mejor definido, y la calificación de la lesión se enfoca en las estructuras más severamente involucradas.

Otra cambio que también se realizó, fue la valoración de que la biopsia renal sea adecuada, una biopsia adecuada debe contener un mínimo de 10 glomérulos y al menos dos arterias, una biopsia marginal es aquella que tiene de 7 a 10 glomérulos y una arteria, una biopsia insatisfactoria es la que tiene menos de 7 glomérulos y ninguna arteria.

Los casos deben de contar con todas las tinciones histoquímicas necesarias. También se incluyeron otros hallazgos morfológicos, incluidas las enfermedades recurrentes y de novo, cambios tóxicos e infecciones. (1)

Hay seis categorías en la clasificación de Banff 97: normal, rechazo mediado por anticuerpos, cambios limítrofes, rechazo agudo, rechazo crónico y otros cambios no relacionados con rechazo.

Esta nueva versión conserva la estructura del esquema anterior, que incluye todo el rango de hallazgos en biopsias de trasplante y una graduación semicuantitativa de la nefropatía aguda/activa y crónica/esclerosante.

La clasificación de Banff ha supuesto un gran avance en el sentido de una homogeneización del lenguaje entre los diferentes centros (patólogos) a la hora de interpretar la biopsia renal del injerto, algo de gran importancia a la hora de comparar incidencias y resultados entre unos centros y otros.

Esto se hace especialmente importante en los estudios multicéntricos. De ahí el interés en que su utilización se universalice y se conozcan adecuadamente sus categorías, que se basan en la evaluación de una serie de lesiones básicas tubulares, vasculares, intersticiales y glomerulares, relativamente fáciles de reconocer con un entrenamiento adecuado. (9)

**TABLA 6**  
**OTROS HALLAZGOS EN BIOPSIAS DE TRASPLANTE NO**  
**RELACIONADOS A RECHAZO**

Enfermedad linfoproliferativa post trasplante  
Cambios no específicos  
    Inflamación focal intersticial sin tubulitis  
    Cambios vasculares reactivos  
    Venulitis  
Necrosis aguda tubular  
Nefritis intersticial aguda  
Cambios por ciclosporina agudos o crónicos  
Daño subcapsular  
Daño endotelial agudo pretrasplante  
Necrosis papilar  
Glomerulonefritis de novo  
Enfermedad recurrente  
    Glomerulonefritis  
    Glomeruloesclerosis focal y segmentaria  
    Diabetes  
    Síndrome urémico hemolítico  
    Otros  
Enfermedad preexistente  
Infección viral  
Obstrucción/Reflujo

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la valoración de las biopsias de trasplante renal se han empleado varios criterios diagnósticos y la clasificación de Banff 93; por lo que se revisaron y clasificaron todas las biopsias de trasplante renal que se han realizado en el HCSAE PEMEX de los años 1984 al 2004, utilizando los criterios de la Clasificación de Trabajo de biopsias de trasplante renal Banff 97, para unificar los criterios diagnósticos actuales y valorar la concordancia diagnóstica interobservador.

¿Cuál es la concordancia histopatológica entre cinco observadores de biopsias de trasplante renal y su correlación con el diagnóstico emitido originalmente para el diagnóstico de biopsias de trasplante renal en el Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos?

### **IV.- JUSTIFICACION**

La clasificación de las biopsias de trasplante renal sirve para guiar la conducta terapéutica, establecer un punto final objetivo para pruebas clínicas y facilitar la estandarización internacional de la nomenclatura y evaluación de las biopsias de trasplante renal.

Se clasificaron todas las biopsias de trasplante renal recibidas en el HCSAE de los años 1984 al 2004 y su concordancia diagnóstica interobservador.

### **V.- OBJETIVOS**

Clasificar las biopsias de trasplante renal de acuerdo a el esquema vigente de Trabajo de Trasplante renal de Banff 97.

Se estudiaron las biopsias renales de trasplante obtenidas de 1984 al 2004.

Se evaluó la concordancia diagnóstica interobservador.

### **VI.- HIPOTESIS**

Si reclasificamos las biopsias de trasplante renal, con la Clasificación de Trabajo de trasplante renal Banff 97, entonces podremos evaluar todos los parámetros actualmente aceptados para valorar biopsias de trasplante renal y se podrá hacer una mejor correlación anatomo-clínica y tratamiento de los pacientes.

### **VII. MATERIALES Y METODOS**

#### **VII.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal a través de una prueba de concordancia interobservador.

#### **VII.2 LÍMITE TEMPORO ESPACIAL**

El presente estudio se realizó en el HCSAE de PEMEX, a partir del 1 de febrero del 2005 al 15 de septiembre del 2005. La revisión de los casos incluyó un período de veinte años de 1984 al 31 de diciembre del 2004 de todas las laminillas de trasplante renal que cumplieron con los criterios de la clasificación de Banff y se clasificaron por categorías diagnósticas de acuerdo a ésta clasificación.

### VII.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

**A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN.-** Todos los estudios que contaron con laminillas y bloques de parafina en el archivo del servicio, y que tuvieron tinciones de histoquímica como H.E,PAS,Masson y plata metenamina y/o el bloque de parafina con tejido para completar las tinciones necesarias.

**B) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.-** Todos los estudios que no contaron con laminillas ó tinciones especiales de histoquímica, ó no contaron con bloque de parafina con tejido en el archivo del servicio.

**C) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.-** Todos los estudios que no presentaron glomérulos en el tejido, ó que no presentaron tejido renal (tejidos blandos), ó casos sin bloque de parafina que carecían de tinciones especiales de histoquímica.

### VII.4 UNIVERSO DE ESTUDIO

En un período de 20 años se encontraron y revisaron 310 biopsias renales.

En la categoría de trasplante renal se encontró un universo de 96 biopsias, se eliminaron 44 biopsias que correspondían a 40 pacientes por no cumplir con los criterios inclusión y se concluyó con un grupo de 52 biopsias, las cuáles correspondieron a 45 pacientes.

### VII. 5 VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables que fueron estudiadas para realizar el estudio fueron:

#### **Variables epidemiológicas**

- Sexo; se referirá como F; femenino y M:masculino
- Grupo de edad; la edad expresada en años
- Número de biopsias renales realizadas previamente.
- Número de estudio quirúrgico.

#### **Variables de datos del expediente clínico**

- Número de trasplante
- Tipo de trasplante
- Tratamiento recibido
- Fecha en que fue transplantado
- Fecha de la biopsia renal.

#### **Variables de la biopsia renal**

- Diagnóstico histopatológico original
- Número de cilindros renales estudiados
- Número de glomérulos por biopsia
- Tinciones histoquímica
- Túbulos
- Intersticio
- Glomérulos
- Vasos

### **Variables de clasificación de biopsia de trasplante renal.**

-Se utilizaró la clasificación de trabajo de la biopsia de trasplante renal Banff 97, donde se evaluó que el espécimen sea adecuado, define tipos de rechazo agudo/crónico.

## **VI.6 METODO DE RECOLECCION DE DATOS**

1) Se revisaron los libros del archivo del departamento de Anatomía Patológica de 1984 al 2004, para buscar las biopsias de riñón.

2) Se anotó el número de estudio quirúrgico en hojas en el sistema de cómputo.

2) Se recabaron las biopsias de trasplante renal (laminillas y bloques de parafina) de los años 1984 al 2004 del archivo de laminillas y bloques del servicio de Anatomía Patológica.

3) De éstas se seleccionaron todos los casos que cumplieron con los criterios de inclusión.

4) Se obtuvieron las variables presentes en el expediente clínico.

4) Un residente de Anatomía Patológica y cuatro médicos de base analizaron las laminillas obtenidas, con el microscopio de luz, a partir del mes de febrero del 2005, se hicieron dos grupos uno con dos médicos de base y un residente y otro con dos médicos de base solamente, las laminillas fueron revisadas al mismo tiempo en un microscopio de 5 cabezas por cada grupo, con un set de 45 casos, cada uno tenía 4 ó 5 laminillas, quienes emitieron sus diagnósticos sin haber tenido conocimiento de los datos clínicos de los casos.

5) Se utilizaron los criterios de Banff 97 en todos los especímenes obtenidos para identificar las alteraciones histológicas del aloinjerto renal.

6) Se vaciaron los resultados en las hojas de recolección. Todos los resultados se escribieron en tablas donde se resumió la información con análisis descriptivo de las mismas y se utilizaron tablas de frecuencia y valores de medias de las variables estudiadas.

7) Se terminó el protocolo de investigación con todos los datos recabados.

## **VII.7 RECURSOS**

### **A. RECURSOS HUMANOS**

-Cuatro médicos de base de Anatomía Patológica

-Médico residente de tercer año de Anatomía Patológica

-Tres histotecnólogos, que ayudaron a hacer los recortes de bloques de parafina y tinciones especiales necesarias.

-Un auxiliar técnico de laboratorio.

### **B. RECURSOS MATERIALES**

-Histoquinette

-Parafina

-Refrigerador

-Microtomo

-Estufa para desparafinar

-Incubadora de temperatura

-Reactivos de tinciones (H.E, PAS, Masson, Plata Metenamina)

-Porta y cubreobjetos

-Microscopio de luz

-Expedientes

-Hojas para registro de resultados

-Computadora

- Libros de estudios quirúrgicos.
- Hojas de estudios quirúrgicos del servicio.
- Archivo de laminillas del departamento de Anatomía Patológica.

## **VII.8 DISEÑO ESTADISTICO**

Las variables de estudio se obtuvieron del expediente clínico, libreta de patología y parámetros de la clasificación de Banff 97, posteriormente se capturaron en una base de datos del programa de cómputo de Excel.

Se realizó un análisis de frecuencias de las variables edad (se calculó promedio), sexo, tipo de trasplante, patología de base, tratamiento, número de trasplantes.

Se realizó una diferencia de frecuencias con los datos obtenidos de la evaluación de las biopsias renales.

## **VIII.- CONSIDERACIONES ETICAS**

El presente fué un estudio observacional, con la revisión de un método de diagnóstico en el que no intervino el investigador y por lo tanto, no representó ningún riesgo para la población; ya que al realizar la revisión de los casos en el archivo de anatomía patológica no se interfirió de ninguna manera en la privacidad ni la confidencialidad de los casos. Se contó en todo momento con la autorización de las autoridades hospitalarias para la elaboración del estudio.

## IX.-RESULTADOS

Se revisaron 310 casos de biopsia renal en el servicio de anatomía patológica de 1984 a diciembre del 2004.

En la categoría de trasplante renal se encontró un universo de 96 biopsias, se eliminaron 44 biopsias que correspondían a 40 pacientes por no cumplir con los criterios inclusión y se concluyó con un grupo de 52 biopsias, las cuáles correspondieron a 45 pacientes, de éstos 5 pacientes contaban con dos biopsias y uno con tres biopsias. Se encontraron 9 nefrectomías de trasplante durante los 20 años de estudio. (Figura 1 y 2)

Figura 1

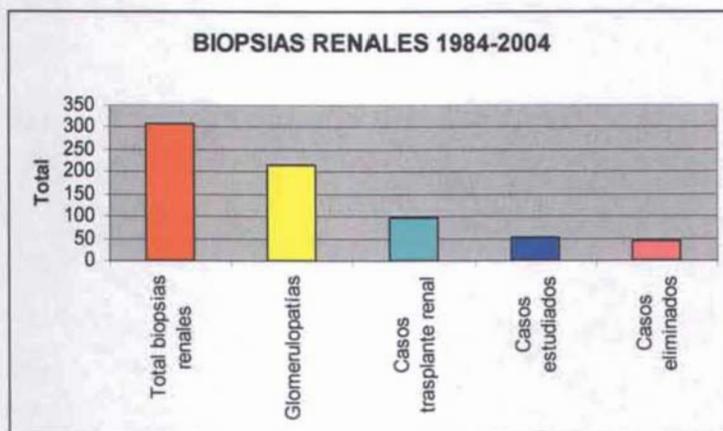
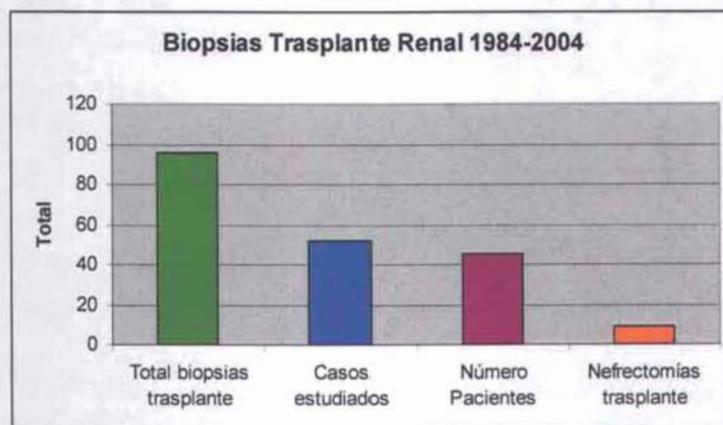


Figura 2



Se revisaron 52 biopsias correspondientes a 45 pacientes, que cumplieron con los criterios de inclusión, de estas, 13 biopsias (25%) fueron evaluadas originalmente sin la clasificación de Banff, mientras que 39 (75%) si.

Las 52 biopsias fueron reevaluadas por dos grupos de patólogos formados por 3 y 2 profesionales cada una, sin conocer el diagnóstico previamente emitido; se compararon los diagnósticos anteriores contra los nuevos diagnósticos y se encontró:

De las 13 biopsias diagnosticadas sin clasificación 7 concordaron con el nuevo diagnóstico emitido por los 2 grupos nuevos de patólogos (54%)

De las 39 biopsias restantes y sin tomar en cuenta la subclasificación se encontró que en 27 de ellas el diagnóstico era similar (69%), no encontrando una diferencia significativa entre las frecuencias ( $p > 0.05$ ). En este grupo, posteriormente, se evaluó la subclasificación que estaba presente en 25 casos, en 22 casos (69%), el nuevo grupo de patólogos coincidió en el diagnóstico, mientras que, en sólo 4 casos (16%) en el diagnóstico original lo que nos habla de una diferencia significativa entre las frecuencias ( $p < 0.05$ ).

#### **Diagnóstico original vs Nuevo diagnóstico (Diagnóstico sin subclasificación)**

Anterior a 1993 (Sin clasificación de Banff)	7 de 13	(54%)	
Posterior a 1993 (Con clasificación de Banff)	27 de 39	(69%)	
Total	34 de 52	(65%)	$p > 0.05$ ( ns)

#### **Diagnóstico original vs Nuevo Diagnóstico (Diagnóstico con subclasificación)**

4 de 25 casos (16%)	19 de 25 (76%)	$p < 0.05$
---------------------	----------------	------------

Se analizaron después los diagnósticos emitidos por los nuevos grupos de patólogos (grupo 1 vs grupo 2) para evaluar los diagnósticos, y se encontró que en 41 casos (79%) el diagnóstico fue el mismo, sin tomar en cuenta la subclasificación ( Grupos Normal, rechazo mediado por anticuerpos, limítrofe, rechazo agudo/activo, rechazo crónico, daños por inhibidores de la calcineurina, otros).

Tomando en cuenta la subclasificación que estuvo presente en 32 casos, en 22 (69%) el diagnóstico fue similar ( se refiere a la subclasificación con letras a, b y números I, II, III de la clasificación de cada uno de los grupos previos).

Se compararon las frecuencias de diagnósticos similares entre el diagnóstico original de patólogos (34 casos de 52) y el diagnóstico del nuevo grupo de patólogos (41 de 52) con respecto al diagnóstico y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

El desglose de la clasificación con respecto a los nuevos diagnósticos fueron:

1. Normal	0 casos
2. Rechazo mediado por anticuerpos	0 casos
3. Límitrofe	3 casos
4. Rechazo agudo	2 casos
5. Rechazo crónico	7 casos
6. Toxicidad por inhibidores de la calcineurina	8 casos
7. Otros	6 casos

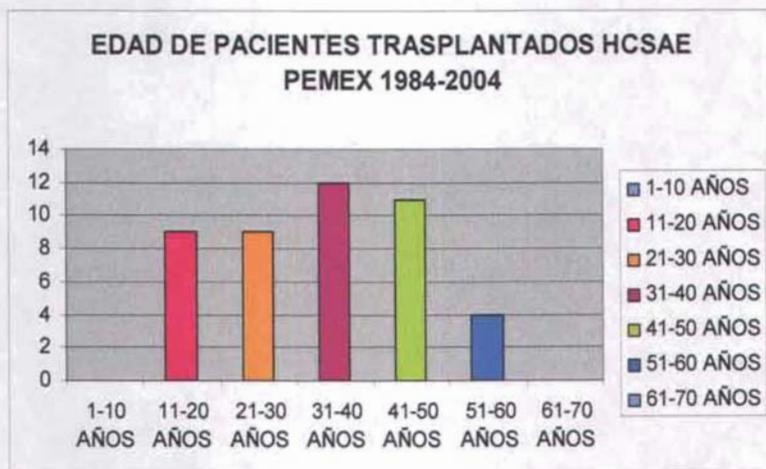
Casos con varios diagnósticos:

3 y 6. Límitrofe y toxicidad por inhibidores de la calcineurina	1 caso
4 y 5. Rechazo agudo y rechazo crónico	6 casos
4 y 6. Rechazo agudo y toxicidad por inhibidores de la calcineurina	3 casos
5 y 6. Rechazo crónico y toxicidad inhibidores de la calcineurina	14 casos
4,5 y 6. Rechazo agudo, crónico y toxicidad inhibidores de la calcineurina.	2 casos

En 41 de 52 (79%) que fue el grupo más frecuente se encontró el diagnóstico 5 (rechazo crónico) y el 6 (Toxicidad por inhibidores de la calcineurina).

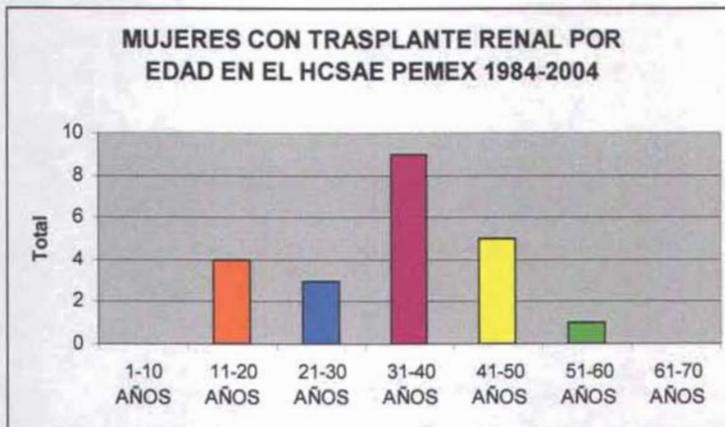
De los 45 casos completos incluidos en el estudio tuvieron una distribución por grupo de edad entre 1-10 años, 0 casos (0%); 11-20 años, 9 casos (20%); 21-30 años, 9 casos (20%); 31-40 años, 12 casos (26.6%); 41-50 años, 11 casos (24.4%); 51-60 años, 4 casos (8.8%); 61-70 años, 0 casos (0%). Con un rango de edad de 12 años el menor y el mayor de 56 años, con una media de 34.

**Figura 3**



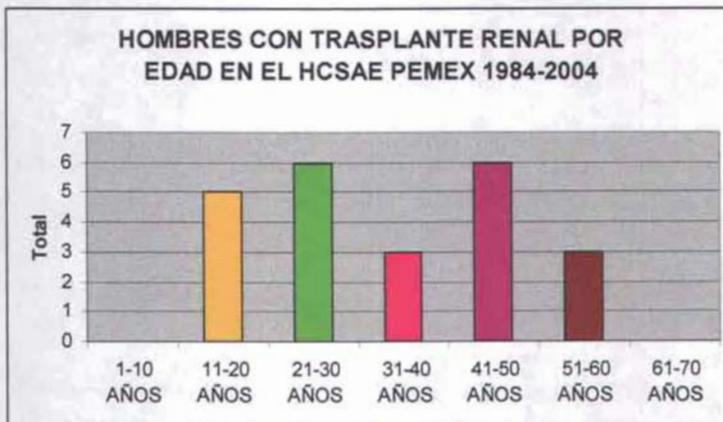
De estos casos las mujeres representaron el 48.8%, las cuáles tuvieron una distribución por grupo de edad entre 1-10 años, 0 (0%); 11-20 años, 4 (18.18%); 21-30 años, 3 casos (6.6%); 31-40 años, 9 casos (20%); 41-50 años, 5 casos (11.1%); 51-60 años, 1 caso (2.2%); 61-70 años, 0 casos (0%).

**Figura 4**



Los hombres representaron el 51.1% de los casos, los cuáles tuvieron una distribución por grupo de edad de 1 a 10 años, 0 casos (0%); 11-20 años, 5 casos (21.7%), 21-30 años, 6 casos (26%); 31-40 años, 3 casos (13%); 41-50 años, 6 casos (26%); 51-60 años, 3 casos (13%); 61-70 años, 0 casos (0%).

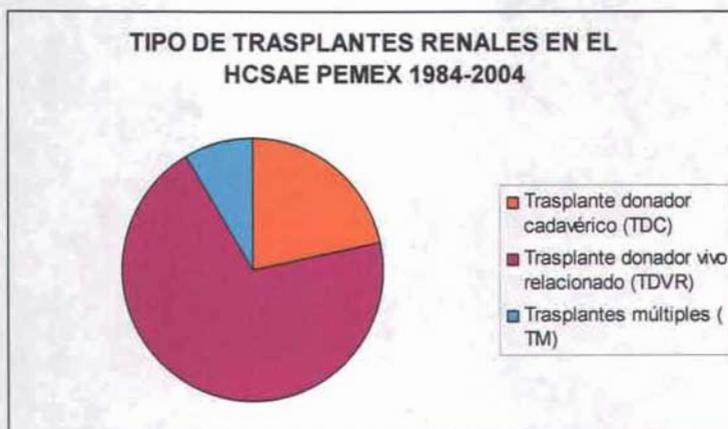
**Figura 5**



Con respecto a los datos clínicos que conforman las variables, sólo se encontraron datos de 22 pacientes, ya que los expedientes de los 23 pacientes restantes ya habían sido depurados del archivo de expedientes.

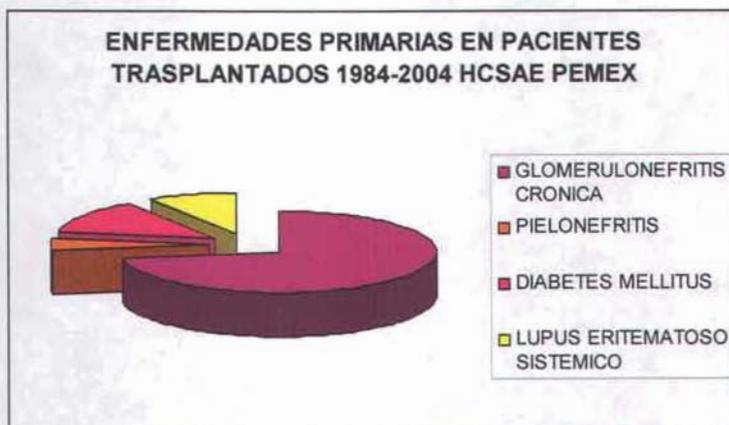
Se encontró que hubieron 23 trasplantes, correspondientes a 22 pacientes, 16 (69.56%) de ellos correspondieron a trasplante renal de donador vivo relacionado, 5 (21.73%) a trasplante renal de cadáver, 2 a trasplante renal múltiple correspondientes a un paciente (8.69%) y 0 a trasplante renal de donador no relacionado.

**Figura 6**



En lo que respecta a las enfermedades primarias que ocasionaron la insuficiencia renal, se encontró que de los 22 pacientes que contaron con expediente, 16 de ellos tuvieron glomerulonefritis (72.72%), uno con pielonefritis (4.54%), dos con lupus eritematoso sistémico (9.09%) y tres con diabetes mellitus (13.63%).

**Figura 7**



**TABLA 7. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS 1**

No.caso	NoQX.	Edad	Sexo	Fecha	H.E	Pas	MS	Plata	Bloque
1	Q85-1720	33	F	21/08/1985	1	2	1	1	0
2	Q86-161	48	M	24/01/1986	1	1	1	2	1
3	Q86-2603	27	M	30/11/1986	2	1	1	1	1
4	Q87-182	26	M	26/01/1987	1	1	1	1	1
5	Q87-304	19	M	03/02/1987	1	1	1	0	1
6	Q87-1853	38	F	08/07/1987	0	0	0	0	5
7	Q88-792	36	M	25/03/1988	3	1	1	1	1
8	Q88-2338	48	F	11/08/1988	1	1	1	1	1
9	Q88-2636	15	F	07/09/1988	1	1	1	1	1
10	Q89-168	18	F	19/01/1989	1	1	1	0	1
11	Q90-2997	39	M	14/12/1990	1	1	1	0	1
12	Q92-2245	35	M	04/09/1992	0	1	1	1Ret	5
13	Q93-308	14	F	09/02/1993	3	1	1	0	1
14	Q93-2553	38	F	10/10/1993	1	1	1	1	1
15	Q94-1864	18	M	18/07/1994	2	1	1	1	1
16	Q95-377	34	F	15/02/1995	1	1	1	1Pe	1
17	Q95-2339	47	M	02/10/1995	2	1	1	0	1
18	Q95-2359	46	M	03/10/1995	4	1	1	0	1
19	Q96-505	19	F	04/03/1996	2	1	1	1	1
20	Q96-2568	34	F	05/08/1996	4	1	1	1	1
21	Q97-4106	45	F	11/12/1997	1	1	1	1	1
22	Q98-474	12	M	18/02/1998	4	0	1	2	1
23	Q99-1799	23	M	23/07/1999	0	0	1	0	1
24	Q00-635	19	M	23/03/00	1	1	1	1	1
25	Q00-1330	52	F	20/06/00	1	1	1	1	1
26	Q01-1213	41	M	29/05/01	1	1	1	1	1
27	Q01-1693	38	F	16/08/01	1	1	1	1	1
28	Q01-2367	20	M	19/10/01	1	1	1	1	1
29	Q01-2584	53	M	16/11/01	1	1	1	1	1
30	Q01-2586	29	F	16/11/01	1	1	1	1	1
31	Q02-1067	21	M	06/05/02	1	1	1	1	1
32	Q02-1097	37	F	09/05/02	2	1	0	RET	1
33	Q02-1114	25	M	08/05/02	4	1	1	1	1
34	Q02-1937	39	F	01/08/02	1	1	1	1	1
35	Q03-543	49	F	28/02/03	1	1	1	0	1
36	Q03-1458	43	M	13/06/03	3	1	1	1	1
37	Q03-1536	49	F	01/07/03	3	1	1	1	1
38	Q03-2134	22	M	22/08/03	1	1	1	2	1
39	Q03-3043	21	F	24/11/03	2	1	1	1	1
40	Q04-229	33	F	28/01/04	5	1	1	1	1
41	Q04-259	54	M	30/01/04	2	1	1	1	1
42	Q04-1497	50	M	08/06/04	2	1	1	1	1
43	Q04-2121	56	M	05/08/04	1	1	1	1	1
44	Q04-3109	27	F	15/11/04	3	0	2	0	1
45	Q04-3423	45	F	30/11/04	2	1	1	1	1

TABLA 8. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS 2

No.caso	No.Qx.	Edad	Sexo	Enf. Previa	No.Traspl.	Fecha Tras.	Tipo Traspl.	Tratamiento	Finado
1	Q85-1720	23	F						
2	Q85-161	48	M						
3	Q86-2603	27	M						
10	Q86-506	19	F	GNC	1	16/07/1995	TOVR	CsA, mebortan	
4	Q87-182	26	M						
20	Q86-2568	34	F						
5	Q87-304	19	M						
6	Q87-1853	36	F						
7	Q88-782	?	M						
8	Q88-2338	48	F						
9	Q88-2638	15	F						
10	Q89-168	18	F						
11	Q90-2997	39	M						
12	Q92-2245	35	M						
13	Q93-308	14	F						
14	Q93-2553	38	F						
15	Q94-1864	18	M						
16	Q95-377	34	F						

TABLA 8. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS 2

No.caso	No.Qx.	Edad	Sexo	Enf. Previa	No. Traspl.	Fecha Tras.	Tipo Traspl.	Tratamiento	Finado
21	Q97-4108	42	F						
22	Q98-474	12	M						
23	Q99-1799	23	M	GNC	1	20/07/1999	TDVR	CsA, meticorten	
24	Q00-635	19	M	GNC	1	28/10/1997	TDVR(madre)	ciclosporina, azatioprina	
25	Q00-1330	32	F						
26	Q01-1213	41	M	GNC	1	03/05/1995	TDVR	CsA, azatioprina, meticor.	
27	Q01-1983	38	F						
28	Q01-2387	20	M	GNC	1	19/09/1997	TDVR	CsA, meticorten	
29	Q01-2584	53	M	GNC	1	20/03/1999	TDVR	CsA, meticorten	Finado
30	Q01-2586	29	F	GNC	1	21/07/1995	TC	ciclosporina, azatioprina	
31	Q02-1067	21	M	Drainegia	1	02/03/2002	TC	CsA, meticorten	
32	Q02-1007	37	F	GNC	2	29/04/1995	TDVR(padre)	ciclosporina, azatioprina	Finado
33	Q02-1114	25	M	GNC	1	10/10/1999	TDVR	CsA, MMF, meticorten	
34	Q02-1997	39	F	Protona mija	1	21/04/1998	TDVR	CsA, azatioprina	
35	Q03-543	49	F	GNC	1	31/09/1997	TDVR	MMF, ciclosporina, cal-	
36	Q03-1458	43	M	GNC	1	30/01/2001	TDVR	CsA, MMF, meticorten	
37	Q03-1536	49	F	GNC	1	25/09/1998	TDVR	ciclosporina, azatioprina	
38	Q03-2134	22	M	GNC	1	23/06/2003	TDVR	CsA, MMF	
39	Q03-3043	21	F	GNC	1	13/09/1990	TC	CsA, meticorten, MMF	
40	Q04-229	33	F	GNC	1	17/10/1998	TC	MMF, teofarimus, meticor	
41	Q04-239	54	M	DM tipo 2	1	01/06/1999	TDVR	CsA, meticorten, MMF	
42	Q04-1497	50	M	DM tipo 1	1	22/01/2002	TDVR	ciclosporina, meticorten	
43	Q04-2121	58	M	DM tipo 2	1	27/08/2003	TDVR (sin)	Ciclosporina, MMF, meti	
44	Q04-3100	27	F	DMN	1	10/06/2002	TDVR	CsA, MMF, meticorten	
45	Q04-3423	45	F	LES	1	15/12/1999	TC	MMF, ciclosporina, me-	
				Dx: 1996				ticorten	

**TABLA 9. RESULTADOS POR TIPO DE TRASPLANTE**  
**HOJA DE RESULTADOS**

<b>Trasplante renal de donador cadavérico</b>	
<b>No. De caso</b>	<b>No. Biopsia</b>
33	Q01-2586
34	Q02-1067
42	Q03-3043
43	Q04-229
48	Q04-3423
<b>Total</b>	<b>5</b>

<b>Trasplante renal de donador vivo relacionado</b>	
<b>No. De caso</b>	<b>No. Biopsia</b>
22	Q96-505
26	Q96-1799
27	Q00-635
29	Q01-1213
31	Q01-2367
32	Q01-2584
36	Q02-1114
37	Q02-1937
38	Q03-543
39	Q03-1458
40	Q3-1536
41	Q03-2134
44	Q04-259
45	Q04-1497
46	Q04-2121
47	Q04-3109
<b>Total</b>	<b>16</b>

<b>Trasplante renal de donador vivo no relacionado</b>	
<b>No. Caso</b>	<b>No. Biopsia</b>
<b>Total</b>	<b>0</b>

<b>Trasplantes Múltiples</b>	
<b>No. Caso</b>	<b>No. Biopsia</b>
35	Q02-1097
	Q02-1136
<b>Total</b>	<b>2</b>

**TABLA 10 DIAGNOSTICOS ORIGINALES DE BIOPSIAS DE TRASPLANTE RENAL 1984-2004**

No. Casos	Normal	Rechazo X Ac	Borderline	Rechazo agudo	IA	IB	IIA	IIB	III	Rechazo crónico	Grado I	Grado II	Grado III	Toxicidad ciclosporina	Otros
1				r											
2										x					
3				x						r					
4										v					
5										x					
6(12)				x											
6(22)														r	
7										r					
8	r														
9				r						r					
10										v					
11														x	
12															Pielonefritis
13				r											
14				x											
15										x				x	
16				r						r				x	
17				v											
18				v											
19				r						x					
20				r											

**TABLA 10 DIAGNOSTICOS ORIGINALES DE BIOPSIAS DE TRASPLANTE RENAL 1984-2004**

No. Casos	Normal	Rechazo	Bordorline	Rechazo	IA	IB	IIA	IIB	III	Rechazo	Grado I	Grado II	Grado III	Toxicidad	Otros
		X Ac		segudo						crónico				ciclosporina	
21				x										x	
22														x	Infección CMV
23															
24				x						x					
25(1ra)				x										x	
25(2da)				x										x	
26				x											
27				x											
28				x						x		II b			
29				x											
30				x						x		II b			
31(1ra)	x														Calcificaciones Int
31(2da)										x	IA				
31(3ra)										x	IA				Calcificaciones Int
32(1ra)										x					
32(2da)										x			III b		
33				x						x				x	
34										x	I a				
35										x			v	x	
36				x			x			x					
37				x			x								
38			x												
39										x			III b		
40(1ra)				x						x	I b				
40(2da)				v						x				x	
41															Nefropatía diab.
42(1ra)			x							x					
42(2da)															Nefropatía diab.
43			x											x	
44										x			III		
45															Nefropatía Lúpica

TABLA 11 NUEVOS DIAGNOSTICOS GRUPO A DE PATOLOGOS

No. Casos	Normal	Rechazo por anticuerpos	Borderline	Rechazo agudo			IIA	IIB	III	Rechazo crónico	Grado I	Grado II	Grado III	Toxicidad ciclosporina	Otras
					IA	IB									
1										x		II b			
2			x												
3										x	I a				
4														x	Datos sec. Al uso de I,C
5				x	x									x	Datos sec. Al uso de I,C
6(1era)				x					x						Trombosis venosa, MAT
6(2da)														x	NCT incipiente, isquemia gl
7										x			III b	x	Datos sec. al uso de I,C
8			x												NCT incipiente
9				x					x	x			III a		Pb trombosis a renal
10										x			III b	x	Toxic por CyA y les. vascul.
11			x												
12															Pielonefritis aguda con mi
13										x	I a			x	Datos sug. tox. Por CyA
14														x	
15										x		II a		x	NTA
16										x		II b		x	
17										x	I b			x	
18			x							x		II a		x	
19										x			III a	x	
20				x	x										
21				x			x							x	
22															Enfermedad Linfoprolif.

TABLA 11 NUEVOS DIAGNOSTICOS GRUPO A DE PATOLOGOS

No. Casos	Normal	Rechazo por anticuerpos	Borderline	Rechazo agudo	IA	IB	IIA	IIB	III	Rechazo crónico	Grado I	Grado II	Grado III	Toxicidad ciclosporina	Otros
22															Trombosis en la terna/HTA
24				x					II	x			III b	x	Trombosis en la terna/HTA
25(1ra)			x											x	Microangiopatía trombótica
25(2da)				x	x									x	
26										x	I b			x	
27				x					x	x			III b		Trombosis a renal
28														x	NCT incipiente
29														x	NCT incipiente
30				x			x			x	I b				
31(1ra)										x					NCT incip. calcif. intrat. calcif. intratub.
31(2da)															
31(3ra)										x	I b			x	NCT incipiente
32(1ra)										x			III b	x	
32(2da)										x			III b	x	
33				x		x				x	I a				
34										x	I a				
35										x		II a		x	
36										x	I a				
37				x	x					x	I a				
38														x	MAT
39										x			III b	x	
40(1ra)				x	x					x	I b				
40(2da)				x				II		x			III a	x	
41															diabética Nefropatía
42(1ra)										x	I a				Defici. supe. lív. toxic. IC
42(2da)														x	MAT, hiperlip. y glomerular
43														x	
44															Incluido para diagnóstico
45										x			II a		

**TABLA 12 NUEVOS DIAGNOSTICOS GRUPO B DE PATOLOGOS**

No. Casos	Normal	Rechazo por anticuerpos	Borderline	Rechazo agudo	IA	IB	IIA	IIB	III	Rechazo crónico	Grado I	Grado II (Ia)	Grado III (IIa)	Toxicidad ciclosporina	Otros
1															
2	x														
3										x			(IIa)		
4			x											x	
5				x	x									x	
5(1ra)				x					x						
8(2da)										x		IIa		x	
7										x		IIb		x	
9	x			x					x	x	Ia				
10										x		IIb		x	
11	x														
12															Frielonfms aguda absce
13										x	Ia			x	
14														x	Cambios asoc. Inmunesup.
15										x	Ia			x	
16										x		IIb		x	
17			x							x		IIa		x	
18			x							x		IIa		x	
18				x	x					x			IIIa	x	
20				x		x									
21				x			x							x	
22															Pb. enf. linfoprolif. del traspl.
23	x														
24				x					x	x			IIIb	x	
25(1ra)				x		x									Microangiopatía trombótica
25(2da)				x	x									x	
26										x	Ib			x	
27				x				x		x			IIIb	x	
No. Casos	Normal	Rechazo por anticuerpos	Borderline	Rechazo agudo	IA	IB	IIA	IIB	III	Rechazo crónico	Grado I	Grado II	Grado III	Toxicidad ciclosporina	Otros

TABLA 12 NUEVOS DIAGNOSTICOS GRUPO B DE PATOLOGOS

No. Casos	No. Casos	No. Casos	No. Casos	No. Casos	No. Casos	No. Casos	No. Casos	No. Casos	No. Casos	No. Casos	No. Casos	No. Casos	No. Casos	No. Casos	No. Casos
24				x					x	x			III b	x	
25(1ra)				x		x									Microangiopatía trombótica
25(2da)				x	x									x	
26										x	I b			x	
27				x				x		x			III b	x	
28										x			II a	x	
29	x														
30				x	x					x			II b	x	
31(1ra)	x														Nefrocalcinosis
31(2da)										x	I a				
31(3ra)										x	I a			x	Nefrocalcinosis
32(1ra)										x			II b	x	
32(2da)										x			III b	x	
33			x							x	I a				
34										x	I a				
35														x	Cambios uso inmunosupr.
36			x							x	I a				
37			x							x	I a				
38	x														
39										x			III b	x	
40(1ra)				x	x					x	I b				
40(2da)				x				x		x			III a	x	
41										x	I a			x	
42(1ra)										x	I a				
42(2da)										x			III a		GMN depósito complejos
43														x	
44	Solo médula														
45										x			II a		Edema intersticial

**TABLA 13 COMPARACION ENTRE DIAGNOSTICOS ORIGINALES Y NUEVOS POR GRUPO A Y B**

GRUPO	CASO	EQUIV.	DX. ORIGINAL	EQUIV.	GRUPO A(DRA R/B/A)	EQUIV.	GRUPO B(DRES.P/V)
1	1	4		5	II a	5	II a
	2	5		3		1	
	3	5		5	I a	5	III a
	4	5		6		3 y 6	
	5	5		4 y 6	4 - I a	4 y 6	4 - I a
	6(1ra)	2	a)Inmediato	4	III	4	III
	6(2da)	6		6		5 y 6	5 - II a
	7	5		5/6	5 - III b	5 y 6	5 - II b
	8	1		3		1	
	9	4/5		4 y 5	4 - III 5 - III a	4 y 5	4 - III 5 - I a
	10	5		5 y 6	5 - III b	5 y 6	5 - II b
	11	6		3		1	
	12	5/7		7		7	
	13	4		5 y 6	5 - I a	5 y 6	5 - I a
	14	4		6		6	
	15	5/6		5 y 6	5 - II a	5 y 6	5 - I a
	16	5/6		5 y 6	5 - II b	5 y 6	5 - II b
	17	4	II	5 y 6	5 - I a	3,5 y 6	5 - II a
	18	4	II	5 y 6	5 - II a	5 y 6	5 - II a
	19	5		5 y 6	5 - III a	4,5 y 6	4 - I a 5 - III a
	20	4	I	4	I a	4	I b
	21	4/7	4 - II	4 y 6	II a	4 y 6	4 - II a
	22	6/7		7		7	
	23	7		7		7	
24	4/5		4,5 y 6	4 - III 5 - III b	4,5 y 6	4 - III 5 - III b	
25(1ra)	6		3 y 6		4	I b	
25(2da)	4	I	4 y 6	4 - I a	4 y 6	4 - I a	
26	4	II	5 y 6	5 - I b	5 y 6	5 - I b	
27	4	II	4 y 5	4 - III 5 - III b	4,5 y 6	4 - II b 5 - III b	
28	4/5	4 - I 5 - II	6		5 y 6	5 - II a	
29	4	I	6		1		
30	4/5	4 - II 5 - I	4 y 5	4 - II a 5 - I b	4,5 y 6	4 - I a 5 - II b	
31(1ra)	1		5	I a	1		
31(2da)	5	I a	7		5	I a	
31(3ra)	5	I a	5 y 6	5 - I a	5 y 6	5 - I a	
32(1ra)	5	III	5 y 6	5 - III b	5 y 6	5 - II b	
32(2da)	5	III	5 y 6	5 - III b	5 y 6	5 - III b	
33	4	I	4 y 5	4 - I b 5 - I a	3 y 5	5 - I a	
34	5	I	5	I a	5	I a	
35	5	III	5 y 6	5 - II a	6		
36	4	II a	5	I a	3 y 5	5 - I a	
37	4	II a	4 y 5	4 - I a 5 - I a	3 y 5	5 - I a	
38	3		6		1		
39	5	III b	5 y 6	5 - III b	5 y 6	5 - III b	
40(1ra)	4/5		4 y 5	4 - I a 5 - I b	4 y 5	4 - I a 5 - I b	
40(2da)	5	III	4,5 y 6	4 - II b 5 - III a	4,5 y 6	4 - II b 5 - III a	
41	7		7		5 y 6	5 - I a	
42(1ra)	5	I a	5	I a	5	I a	
42(2da)	7		6		5	III a	
43	3		6		6		
44	5	III	7		7		
45	7		5	II a	5	II a	

## **TABLA DE EQUIVALENCIAS**

1.- Normal

2.-Rechazo mediado por anticuerpos a)Inmediato b)Retardado

3.-Limítrofe

4.-Rechazo agudo

I a

I b

II a

II b

III

5.-Rechazo crónico

I a ó b

II a ó b

III a ó b

6.-Toxicidad por ciclosporina

7.-Otros

## X. DISCUSIÓN

Sin duda alguna el rechazo del aloinjerto renal es la complicación más frecuente después de realizado el trasplante.

La nefropatía crónica del injerto constituye la causa más común de falla del trasplante renal dentro de los 6 a 12 meses postrasplante, lo cuál se corroboró en el presente estudio. Es el estadio final de episodios repetidos de rechazo agudo vascular o intersticial. El efecto nefrotóxico de los inhibidores de la calcineurina (CsA y tacrolimus) y su relación con la disfunción renal crónica está claramente demostrado desde el punto de vista clínico como histológico. En éste estudio se encontraron cambios asociados al uso de inhibidores de la calcineurina en 28 pacientes (53% de las biopsias) y que junto con la nefropatía crónica del injerto fueron las alteraciones más frecuentemente encontradas en éste grupo de biopsias.

La clasificación de Banff 97 es una herramienta útil para hacer la estandarización de la nomenclatura y criterios histológicos diagnósticos para facilitar la evaluación de las biopsias de trasplante renal.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## XI. CONCLUSIÓN

La clasificación de Banff 97 es útil para hacer la estandarización de la nomenclatura y criterios histológicos diagnósticos a nivel mundial para facilitar la evaluación de las biopsias de trasplante renal.

La clasificación de Banff 97 es una herramienta útil ya que ayuda a la estandarización de los criterios diagnósticos histológicos, se observó una concordancia diagnóstica entre la nueva evaluación del grupo de patólogos A y B del 79% y para las variables más minuciosas del 69%.

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los diagnósticos emitidos originalmente y los diagnósticos nuevamente emitidos, sobre todo a nivel del diagnóstico grueso, por lo que se concluye que la clasificación de Banff en este caso fue más útil para hacer el diagnóstico de las variables más finas de la biopsia de trasplante renal.

Es necesaria la valoración de las biopsias de trasplante renal con un formato adecuado, que contenga todos los criterios diagnósticos contemplados en la clasificación de Banff (aproximadamente 60), tanto para la valoración del espécimen como para valorar los criterios de alteraciones agudas, crónicas, toxicidad por inhibidores de la calcineurina y otros hallazgos.

Así también es muy importante que después de haber valorado todos estos criterios se tenga a la mano la hoja de diagnóstico de la Clasificación de Banff, para poder dar un diagnóstico adecuado para cada biopsia renal de trasplante, con su respectiva subclasificación.

## XII. BIBLIOGRAFIA

- 1.-Racusen L, Solez K, Colvin R. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney International* 1999; 55: 713-23.
- 2.-Chaiperson, M. Relevant topics in pathology transplantation. *Rev Esp Patol* 1999;32:334-40.
- 3.-Gough J, Rush D, Jeffery J. Reproducibility of the Banff schema in reporting protocol biopsies of stable renal allografts. *Neph Dialysis Transpl* 2002;17:1081-84.
- 4.-Gwinner W, Mengel M, Radermacher J. Protocol biopsies in renal transplant recipients: results and impact on therapy. *American Journal of Transplantation Supplement* 2003;5:442.
- 5.-McCarthy G, Roberts I. Diagnosis of acute renal allograft rejections: Evaluation of the Banff 97 guidelines for slide preparation. *Transplantation* 2002; 73(9):1518-21.
- 6.-Solez K, Axelsen R, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993;44:411-22.
- 7.-Waiser S, Schreiber M, et al. Prognostic value of the Banff classification. *Transplant Int* 2000; 13 (suppl 1):S106-S111.
- 8.-Solez K, Hansen H, Kornerup H, et al. Clinical validation and reproducibility of the Banff schema for renal allograft pathology. *Transplant Proc* 1995;27:1009-1011.
- 9.-Marcussen N, Benediktsson H, et al. Reproducibility of the Banff classification on renal allograft pathology: Inter and intra observer variation. *Transplantation* 1995;60:1083-89.
- 10.-Kazi J, Furness P, Nicholson M. Diagnosis of early acute renal allograft rejection by evaluation of multiple histological features using a Bayesian belief network. *Journal of clinical pathology* 1998;51:108-13.
- 11.-Borroto G, Rodríguez H. Alteraciones urinarias menores como indicadores de afecciones en el injerto renal. *Rev Cubana Med* 2003;42:13-19.
- 12.-Nadasdy T, Silva F. *Adult Renal Diseases*, en Sternberg S, Antonioli D et al. *Diagnostic Surgical Pathology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999; pág. 1772.
- 13.-Solez K, Axelsen R, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney International* 1993; 44:411-422.
- 14.-Sellares, V. (2002), *Manual de Nefrología*, Ediciones Harcourt, Madrid.
- 15.-Danovitch, G. (2002), *Transplante renal*, Ediciones Marbán, Madrid.
- 16.-Juan Rosai. *Ackerman's Surgical Pathology* 2004. Nine edition, p1219.

- 17.-Cotran R, Kumar V, Collins T. Patología estructural y funcional. Mc Graw Hill Interamericana.2000, sexta edición, p.221
- 18.-Naqvi HN, Zafar MN, Hussain A. Cyclosporine induced nephotoxicity in renal transplant recipients: clinical significance of fractional excretion of sodium, potassium and magnesium. J Pak Med Assoc. 2005 Apr; 55(4) 161-5.
- 19.-Mathew TH. A blinded, Long term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: Results at three years. The journal of urology 1998 dec; 160 (6-1) 2298-2299.
- 20.- Mendoza R, Huerta R. Trasplante renal. Arch Cardiol Mex 2002; 72: 267-270.
- 21.- Najarian y col. Kidney transplant. Annals of surgery 1991.

**XIII. ANEXOS**  
**INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS**

**VALORACION DEL ESPECIMEN**

No. Biopsia \_\_\_\_\_ No. Glomérulos \_\_\_\_\_ No. Arterias \_\_\_\_\_ Area cortical \_\_\_\_\_  
Sólo médula \_\_\_\_\_ No. Cortes HE \_\_\_\_\_ No. Cortes PAS \_\_\_\_\_ No. Cortes Masson \_\_\_\_\_  
No. Cortes plata \_\_\_\_\_ Nefrectomía \_\_\_\_\_

**ALTERACIONES AGUDAS**

**Infiltrado Intersticial** \_\_\_\_\_ No significativo \_\_\_\_\_ asociado a endotelialitis \_\_\_\_\_  
En el parénquima renal +25% \_\_\_\_\_ Masivo \_\_\_\_\_

**Tubulitis**

T0 \_\_\_\_\_  
T1 (1-4 cel x t) \_\_\_\_\_  
T2(5-10cel x t) \_\_\_\_\_  
T3(+10cel x t) \_\_\_\_\_

Dstrucción MBt \_\_\_\_\_

**ALTERACIONES CRONICAS**

**Fibrosis Intersticial**

Ci0 (0-5% área cortical) \_\_\_\_\_  
Ci1 (6-25% área cortical) \_\_\_\_\_  
Ci2 (26-50% área cortical) \_\_\_\_\_  
Ci3 (+50% área cortical) \_\_\_\_\_

**Inflamación crónica intersticial**

i 0 (nula -10% parénquima s-fibrosis) \_\_\_\_\_  
i 1(10-25%parénquima sin fibrosis) \_\_\_\_\_  
i2(26-50%parénquima s/fibrosis) \_\_\_\_\_  
i3(+50% del parénquima) \_\_\_\_\_  
presencia otras cel PMN,cp,eos) \_\_\_\_\_

**Engrosamiento fibroso de la íntima(EFI)**

Cv0(sin cambios vasc. Cron) \_\_\_\_\_  
Cv1(EFI c/oclusión 25% luz) \_\_\_\_\_  
Cv2(EFI c/oclusión hasta 50%) \_\_\_\_\_  
Cv3 (EFI c/oclusión +50% luz) \_\_\_\_\_  
Edema cel endoteliales si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_  
FE rotas o fragmentadas si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_  
No. Arterias afectadas \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**ALTERACIONES CRONICAS**

**Incremento de la matriz mesangial**

mm0(normal) \_\_\_\_\_  
mm1(moderado en 25% glom) \_\_\_\_\_  
mm2(moderado 26-50%glom) \_\_\_\_\_  
mm3(moderado +50% glom) \_\_\_\_\_

**Otros hallazgos**

Necrosis papilar \_\_\_\_\_  
Cambios inespecíficos \_\_\_\_\_  
Necrosis tubular aguda \_\_\_\_\_  
Nefritis Intersticial aguda \_\_\_\_\_  
Enfermedades preexistentes \_\_\_\_\_  
Cicatrices subcapsulares \_\_\_\_\_  
Infección por bacterias \_\_\_\_\_  
Microangiopatía trombótica \_\_\_\_\_

**Arteritis**

V0 \_\_\_\_\_  
V1 (1 arteria) \_\_\_\_\_  
V2(1 arteria y -25%luz) \_\_\_\_\_  
V3(cambios fibrinoides y necrosis  
De la media -25% luz) \_\_\_\_\_  
Infarto y/o hemorragia si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

**Atrofia tubular**

ct0 (no atrofia) \_\_\_\_\_  
ct1(25% t. corticales) \_\_\_\_\_  
ct2(26-50% t. corticales) \_\_\_\_\_  
ct3(-25% t.cortical) \_\_\_\_\_

**Glomerulopatía con dobles contornos**

g0(-10% sin glomerulopatía) \_\_\_\_\_  
g1(dobles contornos 25% de glom) \_\_\_\_\_  
g2(dobles contornos 26-50% glom) \_\_\_\_\_  
g3(dobles contornos +50% glom) \_\_\_\_\_  
No. Glom. Afectados \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
No. Glom. Escleróticos \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Engrosamiento hialino arteriolar PAS+**

ah,0 (sin lesión) \_\_\_\_\_  
ah,1(leve/mod.1art) \_\_\_\_\_  
ah 2(mod/grave/25+art) \_\_\_\_\_  
ah3(grave/varias art) \_\_\_\_\_  
No. Arterias afectadas \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Glomerulitis temprana infl. Mononuclear**

g0(sin glomerulitis) \_\_\_\_\_  
g1(+25%de los glom.) \_\_\_\_\_  
g2(26-75% de los glom.) \_\_\_\_\_  
g3(+75% de los glom) \_\_\_\_\_  
Mencionar presencia de PMN \_\_\_\_\_

Enf. Linfoproliferativa postrasplante \_\_\_\_\_  
Lesión endotelial aguda pretrasplante \_\_\_\_\_  
Glomerulonefritis de novo \_\_\_\_\_  
Enfermedades recurrentes \_\_\_\_\_  
Cambios asociados a ciclosporina/FK506 \_\_\_\_\_  
Obstrucción urinaria \_\_\_\_\_  
Infección micótica \_\_\_\_\_  
Otras \_\_\_\_\_

### TOXOCIDAD CICLOSPORINA/TACROLIMUS

Si \_\_\_ No \_\_\_

Vacuolización Isométrica tubular \_\_\_

Engrosamiento hialino vascular \_\_\_

Fibrosis salteada o en parches \_\_\_

Incremento cel. Ovillo (hiperplasia A yuxtaglomerular) \_\_\_

Trombosis intracapilar y/glomerular \_\_\_

### GRUPO DIAGNOSTICO

1.- Riñón normal \_\_\_

2.-Rechazo mediado por anticuerpos a) \_\_\_ b) \_\_\_

3.-Cambios limítrofes (sospechoso de rechazo) \_\_\_

4.-Rechazo agudo \_\_\_ cuantificación \_\_\_

5.-Nefropatía crónica del injerto \_\_\_ cuantificación \_\_\_

6.-Otras entidades en biopsias de trasplante renal. Si \_\_\_ No \_\_\_

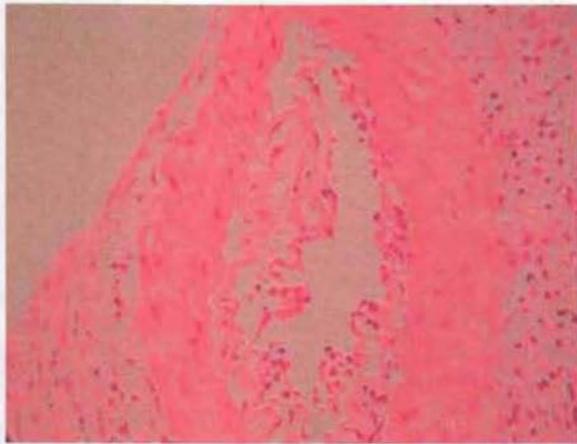
Cuál? \_\_\_

Estudios previos: Si \_\_\_ No \_\_\_

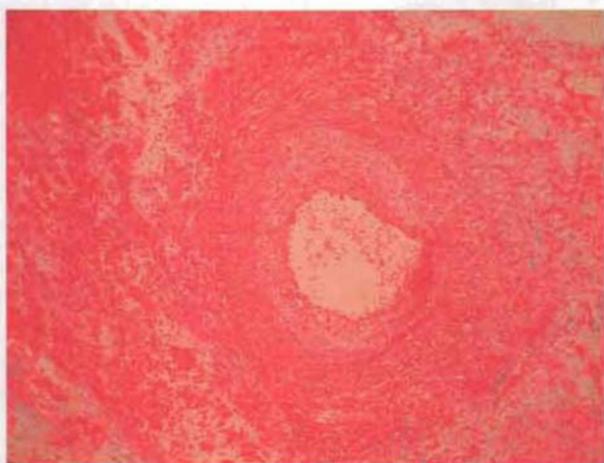
Diagnóstico histopatológico original \_\_\_\_\_



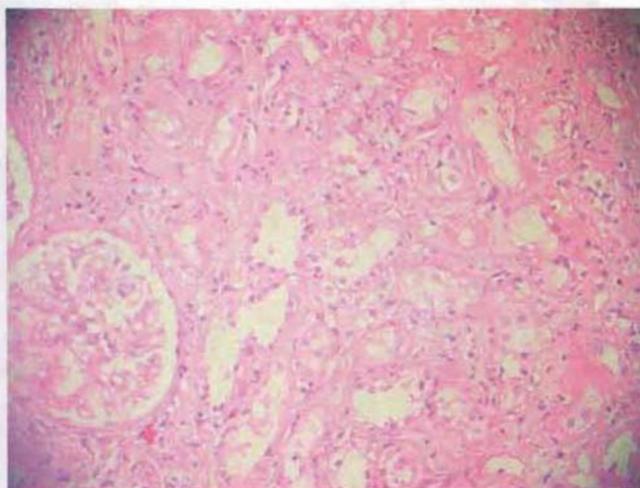
**Figura 8. Alteraciones agudas. Tubulitis.**



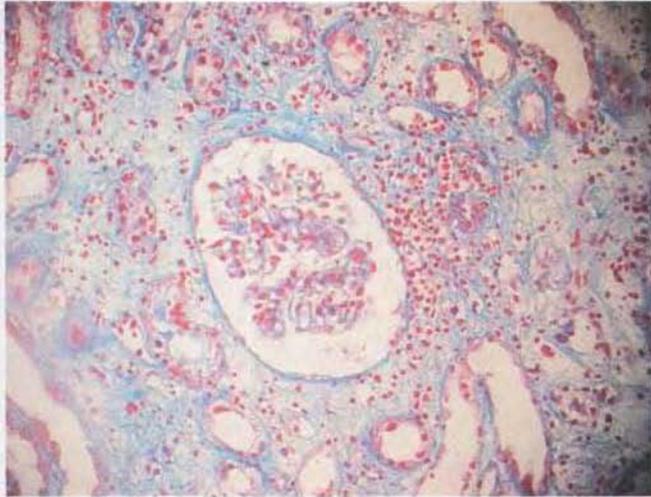
**Figura 9. Alteraciones agudas. Endotelialitis.**



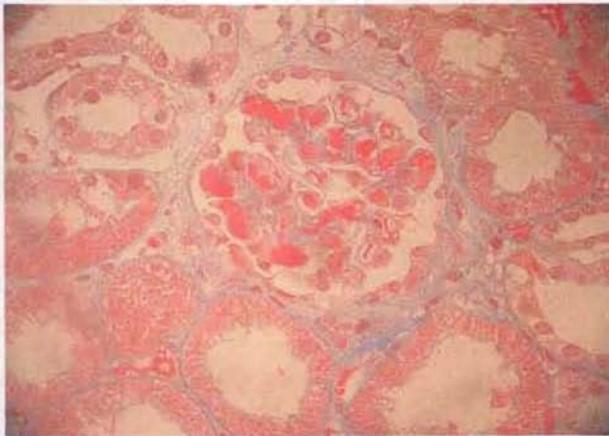
**Figura 10. Alteraciones agudas. Arteritis.**



**Figura 11. Alteraciones crónicas.  
Fibrosis intersticial y atrofia tubular.**



**Figura 12. Alteraciones crónicas.  
Fibrosis intersticial y atrofia tubular.**



**Figura 13. Toxicidad por ciclosporina.  
Trombosis intracapilar.**



Figura 14. Toxicidad por ciclosporina.  
Vacuolización isométrica tubular.