

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN
HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”



DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA

TESIS:

**UTILIDAD DE LA BIOPSIA PROTOCOLIZADA DEL
TRASPLANTE RENAL EN LA FUNCIÓN Y SOBREVIDA DEL
INJERTO EN EL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”.**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
NEFROLOGÍA

PRESENTA:

DR. OSCAR MEDRANO DÍAZ.

ASESORES

DR. JESÚS ARELLANO MARTÍNEZ.
DRA. BLANCA DE JESÚS MARTÍNEZ CHAGOLLA.
DR. ALFONSO MARISCAL RAMÍREZ.

Morelia, Michoacán. Agosto de 2013.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. JESÚS ÁNGEL VILLAGRÁN URIBE

DIRECTOR DEL HOSPITAL

DR. JOSE LUIS ZAVALA MEJÍA

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JUAN ABRAHAM BERMÚDEZ

JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA

DR. LUIS ALFONSO MARISCAL RAMÍREZ

PROFESOR DEL CURSO
ASESOR DE TESIS

DR. JESÚS ARELLANO MARTÍNEZ

ASESOR DE TESIS

DRA. BLANCA DE JESÚS MARTÍNEZ CHAGOLLA

ASESOR DE TESIS

DR. OSCAR MEDRANO DIAZ

ALUMNO

DEDICATORIA

*“El medico no es un mecánico que deba
arreglar un organismo enfermo como se
arregla una maquina descompuesta.
Es un hombre que se asoma sobre otro
hombre, en un afán de ayuda, ofreciendo
un poco de ciencia y un mucho de
compresión y simpatía”*

Dr. Ignacio Chávez.

A mi amores, mi esposa Laura Isela Rodríguez Piedra y mi hijo Luis Abel Medrano Rodríguez, que son mi motivación. Por su paciencia y apoyo para poder lograr un paso más en mi formación profesional.

Agradecimientos

A mis esposa e hijo por su apoyo y paciencia, por su incondicional amor.

A mi madre y suegros por estar siempre a mi lado.

A mi Maestro Dr. Juan Abraham Bermúdez por la oportunidad de ser su alumno y ser parte de su gran historia.

A los profesores Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez, Dr. Jesús Arellano Martínez, Dr. Víctor Hugo Gómez Suarez, Dr. Jorge Aurelio Quiroz Pérez y Dra. Blanca de Jesús Martínez Chagolla por su tutoría y enseñanza que tuvieron hacia mi persona.

A mis compañeros residentes por compartir su amistad.

A mis amigos el Dr. Ricardo Agustín García Zalapa y Dr. Cristopher Plata López por su ayuda en este trabajo.

Gracias.

Índice

Denominación	Página
Marco Teórico y Antecedentes.....	8-23.
Planteamiento del problema y pregunta de investigación.....	24.
Justificación	25.
Hipótesis de trabajo.....	25.
Objetivos.....	26.
Material y métodos.....	27-32.
Resultados.....	33-51.
Discusión.....	52-57.
Conclusiones.....	58.
Referencias bibliográficas.....	59-64.
Anexos.....	65-70.

Total de páginas: 70.

RESUMEN

La biopsia del injerto renal protocolizada es aquella que se realiza al momento del trasplante renal y en periodos de tiempo posterior al mismo, cuando la función del injerto es normal o estable desde el punto de vista clínico y bioquímico. A pesar de realizarse en estas condiciones, las biopsias protocolizadas han mostrado cambios histológicos que potencialmente impactan en la supervivencia del injerto renal y cuando se realizan intervenciones terapéuticas en base a los hallazgos histológicos se mejoran los resultados del injerto a largo plazo en comparación con aquellos en que solamente realizan biopsias de injerto por disfunción (indicadas). Es por ello que en la práctica clínica de muchos centros en el mundo, se asume la utilidad de la biopsia protocolizada. Sin embargo, debido a que no existen ensayos clínicos controlados que hayan demostrado categóricamente su eficacia, ya que es un procedimiento invasivo, actualmente hay un debate en el campo del trasplante renal sobre el rol de las biopsias protocolizadas.

Objetivo: Evaluar la utilidad de la biopsia protocolizada, en la vida media del injerto renal, comparando los resultados con un grupo histórico sin biopsia protocolizada, en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

Material y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, longitudinal y sin riesgo que incluye a todos los pacientes con trasplante renal y biopsias protocolizadas entre Enero 2010 y Diciembre 2012 que cuenten con datos completos para su análisis. El grupo control histórico se tomará de los pacientes con trasplante renal entre Enero 2003 y Diciembre 2009 que no tienen biopsia del injerto renal protocolizada y que cuenten con datos completos para su análisis.

Conclusiones: Nuestros datos sugieren que la biopsia protocolizada puede mejorar la supervivencia del injerto renal al realizar maniobras terapéuticas basados en los hallazgos histológicos. Además, la biopsia cero puede ser de valor pronóstico tanto para el donador como el receptor.

Palabras clave: Trasplante renal, Biopsia protocolizada, Biopsia cero, Alteraciones limítrofes, Toxicidad aguda y crónica por inhibidor de calcineurina, Alteraciones vasculares, Función y supervivencia del injerto renal.

Abreviaturas

Ag: Antígeno

Lit: Litiasis

BUN: Nitrógeno ureico sérico

MAT: Microangiopatía trombótica

CADI: Índice de daño crónico del riñón donado

M: Meses

CDK-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

Min: Minutos

Cr-S: creatinina sérica

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*

CyA: Ciclosporina

M: masculino

C12: Niveles de inmunosupresor de 12 hrs

mL: Mililitros

DE: desviación estándar

mg: Miligramos

DP: Diálisis peritoneal

MMF: Micofenolato de Mofetil

DM: Diabetes Mellitus

m²: Metro cuadrado

dL: Decilitro

mmol: Milimoles

F: Femenino

NS: No significativo

FK: Tacrolimus

ND: No determinada

GEFyS: glomérulo esclerosis focal y segmentaria

ng: Nanogramo

HAS: Hipertensión Arterial Sistémica

No: Número

HD: Hemodiálisis

NTA: Necrosis tubular Aguda

HLA: Antígeno leucocitario humano

PRA: Panel reactivo de anticuerpos

hr: Hora

PRED: Prediálisis

IC: Inhibidor de calcineurina

TFG: Tasa de filtración glomerular

IFTA: Fibrosis intersticial y atrofia tubular

TR: Trasplante renal

IVU: Infección de vías urinarias

Vs: Versus

L: Litro

i1-2: Infiltrado inflamatorio intersticial grado I y II

LES: Lupus eritematoso sistémico

t1-2: Tubulitis grado I y II

MARCO TEÓRICO

La enfermedad renal crónica avanzada es un problema mayor de salud pública a nivel mundial. La carga actual se debe a la patogenicidad subyacente de la enfermedad renal crónica que ha venido cambiando en las últimas décadas. Actualmente la diabetes mellitus y la hipertensión arterial sistémica son las principales causas de enfermedad renal crónica a nivel mundial, ambas causas tienen alto riesgo para la progresión a la enfermedad renal crónica avanzada, condición que requiere de tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis o trasplante renal para mejorar su expectativa de vida.

La enfermedad renal crónica conlleva grandes costos para su tratamiento y una gran carga para los sistemas de salud, particularmente en países en desarrollo que es donde se concentra el mayor porcentaje de enfermos.

El trasplante renal es la mejor opción como terapia sustitutiva de la función renal ya que ofrece mejor expectativa y calidad de vida en comparación con diálisis, debido a que se ha mejorado, por mejor entendimiento del sistema inmune y mejores tratamientos inmunosupresores.

A pesar de lo anterior el trasplante renal no está exento de complicaciones y entre estas tenemos a los rechazos agudos y crónicos, recurrencia de glomerulopatías, infecciones del injerto y efectos tóxicos de los inhibidores de calcineurina.

Para poder hacer un diagnóstico anticipado de estos problemas antes que se manifiesten en forma clínica y bioquímica se han utilizado las biopsias protocolizadas, que además se han utilizado para estudios de investigación y valorar los resultados con diferentes esquemas de inmunosupresión (1,2).

Las biopsias protocolizadas son definidas como biopsias del injerto renal realizadas en un punto del tiempo después del trasplante con función del injerto estable (clínica y bioquímica) en periodos post trasplante definidos por cada centro (1, 3, 6 y 12 meses) (3).

Las biopsias protocolizadas se iniciaron a realizar a finales de los años setenta y principios de los ochenta, principalmente para valorar si los episodios de rechazo agudo podrían ser predichos por lesiones histológicas que aparecieran antes del deterioro de la función renal (4). Burdick et. al. empezó a escribir en los años ochenta acerca de la biopsia protocolizada y David Rush entre otros continuaron con este tema.

Vale la pena hacer notar que la información en ese tiempo de la histología de los injertos estables era muy escasa. Uno de los objetivos de estos estudios pioneros fue explorar la histología de los injertos estables (5,6).

Las biopsias protocolizadas han sido usadas en los últimos 20 años, revelando procesos patológicos en el injerto renal, no sospechados. La valoración rutinaria de la patología del injerto renal en diferentes puntos del tiempo independiente de la función renal, ha dirigido a mayor entendimiento de la fisiopatología y la secuencia que dirige a la falla crónica del injerto.

En un estudio de biopsias protocolizadas repetidas para vigilancia, independiente de la función del injerto, realizado por Buchmann et al observaron que menos del 50% de las biopsias fueron realizadas en la ausencia de algún signo clínico de disfunción del injerto. Una alta proporción de estas biopsias revelan hallazgos patológicos que se asociaron con un deterioro en la función del injerto a largo plazo en forma significativa (7).

Las biopsias protocolizadas son invaluable para propuestas de investigación, no solo para ayudar al entendimiento de la fisiopatología y progresión de los cambios crónicos en el injerto, sino también como un marcador sustituto para la inmunosupresión clínica y estudios de otras drogas.

En reuniones de consenso se ha establecido la utilidad y el invaluable rol de las biopsias protocolizadas en el seguimiento de los receptores de trasplante renal; sin embargo, su rol en la práctica clínica aún está en debate. Potencialmente y a pesar de ser un procedimiento invasivo, la biopsia protocolizada podría ser de ayuda para mejorar la vida útil del injerto renal toda vez que se hagan la intervenciones terapéuticas de manera oportuna en base a los hallazgos histológicos.

Actualmente no se cuentan con marcadores bioquímicos de uso habitual para predecir el proceso patológico que se está desarrollando en el injerto renal, por lo tanto la biopsia protocolizada podría ser útil en este sentido. Además, los hallazgos histopatológicos de la biopsia protocolizada podrían pronosticar los resultados a mediano y largo plazo en términos de vida útil del injerto renal.

La evaluación histológica de las biopsias protocolizadas es por la clasificación de Banff, un grado de escala establecido por experimentados nefropatólogos y clínicos en trasplante renal (8). Así pues es una clasificación internacional desarrollada para guiar la terapia en los pacientes trasplantados y establecer puntos de desenlace final como objetivo en los estudios clínicos de investigación de nuevos agentes anti-rechazo. Esta clasificación ha sido validada por múltiples estudios clínicos (9-14).

Las biopsias cero se evalúan mediante del índice daño crónico del riñón donado (CADI). Hay evidencia clínica de varios estudios que muestran que los cambios histológicos crónicos, tales como el índice semicuantitativo de daño crónico del injerto (CADI), es un fuerte predictor de la evolución del injerto a largo plazo, previo a que los signos clínicos de deterioro del injerto sean evidentes. Y aun mejor los análisis cuantitativos de los cambios histológicos en la histología basal observada en el donador, son un buen marcador de pronóstico del injerto (15,16).

Diferentes grupos se han cuestionado sobre la periodicidad en cuanto a los tiempos en que deben ser realizadas las biopsias protocolizadas, sin que actualmente exista un consenso o guía sobre esto. Así, cada centro de trasplantes decide los tiempos en que son realizadas de acuerdo sus necesidades, el riesgo inmunológico de los pacientes ahí tratados o por el tratamiento y las dosis de los inmunosupresores que se emplea en cada paciente post trasplantado.

Los diferentes tiempos de la biopsia protocolizada en la práctica clínica incluyen de un mes a 6 semanas post-trasplante para biopsias tempranas, 3 a 4 meses post-trasplante como biopsias intermedias y a un año post-trasplante para determinar pronóstico a largo plazo y ajustes en la inmunosupresión. En un estudio por Helantera se evaluó el tiempo óptimo para la realización de las biopsias protocolizadas. El valor predictivo de las biopsias de 3 meses fue inferior a las de los 6 y 12 meses, por tanto estas últimas son más efectivas en predecir la función del injerto a largo plazo (17).

Diversos estudios han evaluado la utilidad de biopsias protocolizadas al primer y tercer mes post trasplante, como el realizado por Kurtkoti et al, donde observó que las biopsias protocolizadas en estos tiempos son de utilidad en la detección de cambios histológicos subclínicos en el injerto y mejorar la función del injerto a corto plazo (18). En las biopsias protocolizadas al mes y tercer se encontraron alteraciones limítrofes en un 11.5 y 14% de los pacientes, rechazo agudo 17.3 y 12% y nefropatía crónica del injerto 3.8 y 10% respectivamente. El grupo con biopsia protocolizada tuvieron menor creatinina sérica a los 6 meses ($P=0.0003$) y al año ($P=<0.0001$).

Los cambios histológicos en biopsias protocolizadas en diferentes puntos del tiempo han sido bien descritos en estudios con biopsias protocolizadas secuenciales. El tiempo óptimo de la biopsia, sin embargo, no ha sido el principal objetivo de estos estudios y no existe un consenso en cuanto en qué momento se deben realizar las biopsias protocolizadas.

Las biopsias protocolizadas han sido útiles para la detección de patología no sospechada en pacientes con trasplante renal con buen funcionamiento del injerto (rechazo agudo clínico y subclínico, capilaritis peritubular subclínica y cambios crónicos tempranos); y estos correlacionan con disfunción y pérdida del injerto.

El reconocimiento temprano de estos cambios histológicos puede resultar en optimización del régimen de inmunosupresores y en una mejor supervivencia tanto del injerto como del paciente a corto y largo plazo.

Varias investigaciones han mostrado que un episodio de rechazo agudo confiere de 2 a 19 veces de incrementar el riesgo de inducir mayor deterioro del injerto por nefropatía crónica del injerto y múltiples episodios de rechazo agudo llevan a un riesgo de 30 veces de pérdida del injerto renal a largo plazo (19, 20,21).

Los pacientes trasplantados con función del injerto estable tuvieron un 30% de prevalencia de hallazgos histológicos compatibles con rechazo agudo grado I de acuerdo a los criterios de Banff (5,22). La inflamación sostenida en el injerto en el primer año, aun siendo subclínica, correlacionaba con disfunción del injerto. Al año la histología normal y la función renal normal (<110 mmol/L) fue solo vista en pacientes con menor score acumulado de Banff para inflamación ($<P=0.001$).

Rush et al demostraron en 72 pacientes con biopsias protocolizadas (1,2,3,6 y 12 meses) una disminución significativa en forma temprana: 2 y 3 meses (41 Vs 69%, $P = 0.02$) y tardía: 6 y 7 meses (11 Vs 33%, $P= 0.03$) de episodios de rechazo agudo, reducción del score de daño crónica túbulo intersticial a 6 meses (0.5 Vs 1.02 $P=0.12$) y creatinina sérica más baja a 2 años(133 Vs 183 mmol/L; $P=0.05$) en comparación con el grupo control que tuvo menos biopsias protocolizadas, sugiriendo mejores resultados histológicos y funcionales en los receptores de trasplante renal con biopsia protocolizada (23,24).

El riesgo de que un rechazo agudo no se haya reconocido, es mayor en un niño que un adulto. El trasplante de un riñón grande de adulto dentro de un niño crea una desproporción entre la masa renal y la masa corporal, por lo tanto las elevaciones de creatinina son aún más tardías comparado con la población de receptores adultos.

Varios estudios han demostrado que solo un 45% de los receptores de trasplantes renales pediátricos menores de 4 años de edad con rechazo agudo probados por biopsia renal presentaban un incremento de la creatinina sérica, posiblemente porque la gran “reserva renal” cancele las manifestaciones clínicas del rechazo agudo. De manera similar cuando la nefropatía crónica del injerto avanzada es asociada con una elevación progresiva de la creatinina sérica en los receptores de trasplante renal adultos, la creatinina sérica no refleja con precisión la severidad histológica de la nefropatía crónica del injerto en receptores de trasplante renal pediátrico con mayor masa renal (25).

Desde 1999 se ha determinado que las biopsias protocolizadas son parte de la rutina del cuidado de los receptores de trasplante renal pediátrico.

En un trabajo por Patricia E. Birk y et al. Las biopsias protocolizadas en receptores de trasplante renal pediátrico demostraron que estas son superiores a los estudios funcionales para el diagnóstico y monitoreo post terapéutico del rechazo agudo y vigilancia de la nefropatía crónica del injerto (26).

La validación de las biopsias protocolizadas como marcador de sobrevida del injerto renal es perseguida activamente, ya que la utilidad como marcador clásico del resultado en el injerto como en el rechazo agudo llega a ser menos útil a causa del decremento en la prevalencia con el actual régimen de inmunosupresores.

Ya que está claro que con la introducción de nuevos regímenes de inmunosupresores pueden reducir la frecuencia de rechazos clínicos y en adicción la de los subclínicos, sugiriendo que el relativo beneficio de la biopsias tempranas protocolizadas en detectar rechazo subclínico es también reducido, como lo demostró Roberts et. al. (27,28). El cual realizó biopsias protocolizadas en los días 7 y 28 post trasplante. Se realizaron dos grupos uno de bajo riesgo inmunológico en tratamiento de sostén con CyA, Azatioprina y Prednisona y otro grupo de alto riesgo inmunológico con tratamiento de sostén con FK o CyA, MMF y Prednisona. El grupo de bajo riesgo inmunológico tuvo una disminución en la frecuencia de rechazos totales (32.6% vs. 57.2%, $P = <0.0001$) y también la frecuencia de rechazos subclínicos en la biopsia protocolizada a los 7 días (2% vs. 13%, $P = <0.05$).

La disminución en la incidencia de rechazos clínicos y el incremento en la supervida del injerto renal a un año, no se ha trasladado a mejorar los resultados a largo plazo en los pacientes con trasplante renal. Las tasas actuales de pérdida del injerto están en el orden del 2% por año.

La prevalencia de los rechazos subclínicos es mayor durante los primeros meses y se asocia con la progresión de la fibrosis intersticial y atrofia tubular, así como reducida supervivencia del injerto.

Rechazo "subclínico" requiere el incremento en la creatinina sérica de menos del 10% de la basal y un score de Banff de "i2t2" (rechazo agudo tipo IA) o mayor. Más recientemente algunos autores incluyeron el rechazo "límitrofe" (i1t1) en la categoría de rechazo subclínico (29).

Otro punto de debate es definir cuál es la creatinina basal post-trasplante, sin que haya consenso hasta el momento. Algunos autores han comentado que la creatinina basal debería ser tomada a la semana post trasplante, otros autores comentan que deberá ser considerada al mes del trasplante renal.

Se ha comentado por expertos que el promedio de la creatinina basal en trasplantes renales de donadores vivos se encuentra entre 1.2-1.5 mg/dl y en trasplantados renales de donadores fallecidos su creatinina basal promedio es de 1.5 mg/dl.

La incidencia de rechazo subclínico en receptores de trasplante renal varía substancialmente con la población analizada y el protocolo de inmunosupresión utilizada. La incidencia por arriba del 60% en el primer mes, 45% a los 3 y 6 meses, 25% a los 12 meses, incluyendo rechazo limítrofe y agudo grado la (30).

En un estudio de vigilancia, las biopsias realizadas entre los meses 1 a 6 post trasplante, Rush et al demostró un 20-50% de prevalencia de rechazo agudo subclínico (33). Nankivell et al, observo rechazo agudo subclínico en un 29% en las biopsias protocolizadas a los 3 meses (31).

En las biopsias protocolizadas se ha descrito una relación temporal entre la aparición temprana de rechazo subclínico y la progresión a la fibrosis intersticial y atrofia tubular. Adicionalmente la presencia de rechazo subclínico en las biopsias de protocolo tempranas son asociadas con acortamiento de la supervivencia del injerto. En un trabajo por Moreso et al, observaron que el rechazo subclínico en las biopsias protocolizadas se asocian con la aparición tardía de rechazo humoral crónico (32).

También en niños se ha observado el beneficio de la detección temprana de rechazos subclínicos y el ajuste individualizado de la inmunosupresión para mejorar las tasas de filtración glomerular en los primeros 18 meses post trasplante, como se observó con el trabajo de Seikku et al, en donde realizaba biopsias protocolizadas a los 3 meses post trasplante. La tasa de filtración glomerular fue más alta en el grupo de biopsia protocolizada comparada con el grupo control a los 18 meses (87 vs. 68 ml/min/1.73 m²).

El tratamiento del rechazo subclínico ha mostrado que reduce la fibrosis intersticial y la atrofia tubular, mejora la función del injerto en receptores de donadores renales vivos o fallecidos. Rush et al en un estudio demostró que las biopsias protocolizadas tempranas y el tratamiento del rechazo subclínico con corticoesteroides mejora los resultados histológicos y funcionales (33). Reducción en los scores para los cambios crónicos a nivel intersticial y tubular el cual fue de 0.21±0.09 en el grupo biopsia protocolizada Vs 0.62±0.18 en el grupo control (P=0.05). La creatinina sérica fue significativamente más baja a los 24 meses en el grupo con biopsia protocolizada comparada con el grupo control (133±14 mmol/L Vs 183±22 mmol/L, P= 0.05).

Aunque con los inmunosupresores actuales en paciente de bajo riesgo inmunológico, la prevalencia de rechazo subclínico es baja, la biopsia protocolizada es útil para los pacientes de alto riesgo y para la monitorización del retiro de esteroide o inhibidor de calcineurina (34). La individualización de la terapia en pacientes de alto riesgo y la reducción segura en pacientes con riesgo estándar llega a ser posible.

La manifestación común histopatológica de la falla del injerto renal incluye fibrosis intersticial y atrofia tubular y varios grados de hialinosis arteriolar y glomeruloesclerosis que son procesos generalmente irreversibles cuando se detectan en pacientes con disfunción del injerto.

También hay un incremento en la evidencia de que las biopsias protocolizadas pueden ser una herramienta invaluable para descubrir signos tempranos de daño crónico del injerto clínicamente inaparente (35,36).

La frecuencia de nefropatía crónica del injerto en biopsias protocolizadas a los 6 meses post trasplante ha sido reportada en numerosos estudios con incidencias por arriba del 79%. Nankivell et al reporto 24% de nefropatía crónica del injerto a los 3 meses post trasplante en biopsias protocolizadas. Lo anterior se asoció con pérdida del injerto y declinación de la función renal. La evidencia sugiere que en los primeros meses post trasplante puede tener un valor significativo el detectar tempranamente signos de daño crónico del injerto que no han manifestado clínicamente (38).

En particular, las biopsias protocolizadas han mostrado que la presencia de daño túbulo intersticial y daño vascular crónico son poderosos predictores de supervivencia del injerto. Además las biopsias protocolizadas han mostrado que el daño intersticial y vascular crónico incrementa rápidamente en los primeros 6 meses post trasplante y disminuyen posteriormente (39). Por lo tanto la detección temprana y tratamiento de la nefropatía crónica del injerto podrían tener un efecto dramático en el resultado del injerto a largo plazo.

De manera similar incrementos en la calificación de cronicidad reportados con el sistema CADI, a uno o dos años, han sido correlacionados con la pérdida del injerto a 3 y 6 años respectivamente. Además que los pacientes con inflamación concomitante y fibrosis intersticial, pueden tener mayor riesgo de disfunción y pérdida del injerto, que los pacientes con solo fibrosis en pacientes adultos y niños (40). Por lo que en biopsias protocolizadas secuenciales que muestran persistente inflamación por debajo del umbral para rechazo que indica el sistema Banff, puede asociarse con decremento de la función después de uno o dos años.

En cuanto a la fibrosis intersticial hay estudios de histomorfometría y tinciones especiales que proponen un índice de daño túbulo intersticial más real que los determinados por los registros semicuantitativos de los sistemas de Banff y CADI. Con estos estudios las biopsias protocolizadas obtenidas en el primer año post trasplante han mostrado un rápido incremento en la prevalencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular. Por lo que la detección de fibrosis intersticial y atrofia tubular en biopsias protocolizadas en forma temprana a los 3 y 6 meses post trasplante ha sido bien correlacionada con pérdida y disfunción del injerto tardía.

Por lo tanto las biopsias protocolizadas podrían llegar a ser una variable útil de eficacia primaria para estudios clínicos para prevenir la nefropatía crónica del injerto.

El uso de las biopsias protocolizadas en la toxicidad por inhibidores de calcineurina puede ser de gran valor en injertos renales estables. Se demostró en un estudio a los 12 meses post trasplante que más del 42% de las muestras tenían algún grado de toxicidad por inhibidor de calcineurina (41).

Además se han empleado las biopsias protocolizadas como una variable secundaria de eficacia en los ensayos clínicos. Esta estrategia ha sido útil para demostrar una disminución en la progresión de fibrosis intersticial y atrofia tubular en algunos regímenes libres de inhibidor de calcineurina.

Las biopsias protocolizadas tienen el potencial de ser de gran valor en receptores de trasplante de alto riesgo y así permitir una temprana intervención (43, 44,45). Como en los pacientes con función retardada del injerto en que es difícil diagnosticar rechazo agudo del injerto, esto puede ser realizado a través de las biopsias protocolizadas. La incidencia de rechazo agudo subclínico fue significativamente baja en pacientes con función inmediata del injerto (4%) comparada con los de retardo en la función del injerto (18%) (46). Los pacientes con trasplante renal y retardo en la función del injerto también sufren episodios de rechazo agudo y esto se asocia con un pobre resultado del injerto renal.

Las biopsias protocolizadas también pueden ser útiles en detectar rechazos agudos subclínicos mediados por anticuerpos en receptores de trasplante renal altamente sensibilizados. Desafortunadamente estos pacientes depende de la diálisis para la función renal, por lo tanto el monitoreo de la función del injerto es complicado y por lo tanto el diagnóstico de episodios de rechazo agudo puedan retardarse o peor aún no ser diagnosticado, por lo que la utilidad de las biopsias protocolizadas en el periodo temprano post trasplante es evidente (47,48). De forma temprana han ayudado a develar la coexistencia de rechazos agudos con función retardada del injerto, así como ser más agresivos en el tratamiento inmunosupresor por la detección de cambios histológicos en forma temprana.

La principal causa de pérdida del trasplante renal en forma tardía es el rechazo crónico. El desarrollo de rechazo crónico es más consistentemente relacionado con episodios de rechazo agudo (49,50). Tsamandas et. al. Mostró que el tratamiento de tubulitis clínicamente silente dirige a una mejoría en la función renal en una proporción significativa de pacientes con rechazo crónico. Estas observaciones sugieren que la inflamación silente del injerto puede estar asociada con el desarrollo de rechazo crónico. Por lo tanto es importante determinar tanto la prevalencia y significancia patogénica de la inflamación subclínica de los injertos.

En el 50% de los casos con glomerulopatía del trasplante el diagnóstico es subclínico, encontrándola en las biopsias protocolizadas, la mayoría de estas en los primeros 15 meses post trasplante. El pronóstico es el peor de todas las patologías diagnosticadas en las biopsias protocolizadas (52).

Otro problema son las glomerulopatías primarias que tienden a recurrir en el injerto renal y en algunos casos esta recurrencia está asociada con una causa importante de falla del injerto renal y por lo tanto reducida supervivencia del injerto. Sin embargo, el impacto de la enfermedad recurrente en la supervivencia del injerto actualmente está infra estimada a causa de que muchos injertos con deterioro progresivo de la función nunca se les realizaron biopsia del injerto renal.

Un estudio evaluó la incidencia de nefropatía membranosa recurrente utilizando las biopsias protocolizadas. Este estudio incluyó 1310 receptores de injerto renal, donde de 19 pacientes con nefropatía membranosa idiopática el 42% presentó recurrencia de la nefropatía después del trasplante, las manifestaciones clínicas iniciales e histológicas son sutiles pero la enfermedad es progresiva (53).

También las biopsias protocolizadas han sido una herramienta útil en la detección de enfermedades renales como la nefritis subclínica por virus BK. En las infecciones virales como en la nefropatía asociada a polyomavirus las biopsias protocolizadas de injerto son importantes en su detección temprana y permite en forma oportuna las modificaciones a la inmunosupresión. En un estudio realizado por Buehrig et al, demostró que el diagnóstico temprano de esta patología con las biopsias protocolizadas se asocia con menor grado de fibrosis intersticial ($P= 0.01$) y más bajas creatininas (diagnostico, 3 y 6 meses) ($P=0.004$) (55).

Otras patologías crónicas potencialmente reversibles que pueden ser detectadas incluyen rechazo mediado por anticuerpos o células T crónico. Permitiendo las modificaciones de la terapia para limitar el daño del injerto puesto en marcha.

Por lo tanto se puede resumir que las biopsias protocolizadas realizadas en forma temprana detectan rechazo subclínico, fibrosis intersticial y atrofia tubular, nefropatías virales, toxicidad por inhibidores de calcineurina; y que con las biopsias protocolizadas realizadas en forma tardía se detectan en forma oportuna rechazo humoral crónico y la glomerulonefritis recurrente.

También existen opiniones en contra de las biopsias protocolizadas, ya que la falta de coherencia en algunos estudios pone en duda la utilización de estos datos para apoyar la adopción de las biopsias protocolizadas en el tratamiento habitual de los pacientes con trasplante renal. Además, sin métodos tan fiables para determinar los cambios histológicos observados en las muestras, siguen siendo los puntos en contra de las biopsias protocolizadas.

Las biopsias protocolizadas han sido limitadas en algunos centros debido a su seguridad; sin embargo un número de estudios sugieren que el procedimiento es seguro (56). Dos grandes estudios han examinado la tasa de eventos mayores como complicaciones y estas se observaron entre un 0.4% a 1% del total de biopsias realizadas, siguiendo determinadas condiciones (57, 58,59).

La biopsia protocolizada es segura y poco costosa comparada con los costos del daño al injerto temprano y el retorno a la diálisis. Ya que el juicioso uso de la información generada de las biopsias protocolizadas con apropiados cambios en la terapéutica ofrecen potencialmente mejores resultados a largo plazo. El costo, el riesgo y la inconveniencia del paciente a las biopsias protocolizadas deben ser sopesados contra las ganancias potenciales de intervenciones tempranas guiadas por estos hallazgos.

Mientras que no se desarrollen y validen biomarcadores no invasivos para estas patologías, las biopsias protocolizadas pueden ser requeridas para el cuidado óptimo del paciente (60).

La justificación para las biopsias protocolizadas ha sido incomprendida por algunos como un procedimiento experimental, más que como parte de un programa estandarizado de vigilancia clínica para detectar patología subclínica.

Actualmente no hay mejor alternativa, como la biopsia protocolizada en el campo clínico del trasplante renal y que sigue siendo el estándar de oro en la detección temprana de alteraciones histológicas del injerto renal, por lo que esto hará una revolución en los próximos 10 años con fines de encontrar otras estrategias no invasivas.

Planteamiento del problema.

En el Hospital General “Dr. Miguel Silva” no se han realizado trabajos sobre la utilidad de la biopsia protocolizada del injerto renal, aunque se han realizado tesis con diferentes enfoques u objetivos en el injerto renal, donde sus recomendaciones finales han sido la necesidad de realizar las biopsias protocolizadas como seguimiento de los pacientes trasplantados, ya que han ayudado en la identificación de alteraciones subclínicas que impactan en la vida media del injerto renal.

En el Hospital General “Dr. Miguel Silva” desde hace 3 años se realizan biopsias protocolizadas de injerto renal; ya que en nuestro centro se cuenta desde este tiempo con servicio de nefropatología y que desde el 2011 se inició con la formación de nefrólogos en este Hospital; además, que se cuenta con la infraestructura adecuada para su realización, por lo que se pudo tener en forma sistematizada la realización de biopsias protocolizadas al tiempo cero, seis y doce meses. La biopsia protocolizada no ha representado mayor riesgo para nuestros pacientes, ya que no hemos presentado ninguna complicación mayor como sería hematomas grandes, fistulas arteriovenosas, apoyo con hemotransfusiones, nefrectomía del injerto y/o muerte. No se ha evaluado durante este tiempo la utilidad de la biopsia protocolizada en nuestro Hospital y por consiguiente el beneficio obtenido con su realización. Inclusive no hay trabajos realizados en este Hospital sobre el impacto que tiene la biopsia protocolizada en la vida media del injerto renal. No existe una aceptación universal a la misma, lo que vuelve aún más importante el análisis de nuestros datos para darle sustento a esta práctica.

Pregunta de investigación.

¿Cuál es la utilidad de la biopsia protocolizada del trasplante renal en la función y sobrevida del injerto en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”?

Justificación.

Desde hace 3 años que se realizan biopsias protocolizadas en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, ya que el rol de estas es punto de debate a nivel mundial se requiere analizar los beneficios de esta práctica común en nuestro centro con puntos de desenlace fuertes como función y sobrevida del injerto para darle validez.

Hipótesis de trabajo:

H1: La biopsia protocolizada del injerto renal en el Hospital General Dr. “Miguel Silva”, tiene impacto sobre la función a 6 y 12 meses post trasplante y sobrevida a un año.

H0: La biopsia protocolizada del injerto renal en el Hospital General Dr. “Miguel Silva”, no tiene impacto sobre la función a 6 y 12 meses post trasplante y sobrevida a un año.

Objetivos.

Objetivo general:

Evaluar la utilidad de la biopsia protocolizada en la función y vida media del injerto renal, comparando los resultados con un grupo histórico sin biopsia protocolizada, en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

Objetivos específicos:

1. Describir los hallazgos histológicos de las biopsias protocolizadas del 0, 6 y 12 meses.
2. Analizar el impacto de los cambios histológicos en la biopsia tiempo cero, protocolizada de los 6 y 12 meses, sobre la función del injerto a 6 y 12 meses post trasplante, así como su evolución histológica.
3. Analizar el impacto de la biopsia protocolizada, sobre la función (tasa de filtración glomerular estimada) y supervivencia a un año del injerto renal, comparando estas variables con las de un grupo histórico de injertos renales sin biopsia protocolizada.

Material y métodos

Diseño del estudio:

Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, y longitudinal.

Universo de trabajo:

Pacientes con insuficiencia renal estadio V que hayan recibido trasplante renal de donador vivo o cadavérico en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

Seleccionados bajo los siguientes criterios:

De Inclusión:

- Pacientes con trasplante renal de donador vivo y cadavérico, entre los años 2010 y 2012.
- Con biopsias protocolizadas efectuadas a los 0, 6 y/o 12 meses después del trasplante renal.

De exclusión:

- Pacientes con trasplante renal de donador vivo y cadavérico sin biopsias protocolizadas.

De eliminación:

- Expedientes incompletos o extraviados.
- Pacientes con muestra insuficiente en la biopsia protocolizada.

Grupo histórico:

El grupo histórico se obtuvo de una base de datos que realizó el Comité Estatal de Trasplantes de Michoacán, de los trasplantes renales realizados en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” durante el periodo del 2003 al 2009, donde se obtuvieron datos de 75 pacientes, los cuales contaban con algunas variables clínicas y bioquímicas, pero sin realización de biopsia protocolizada.

Procedimientos:

Se realizó revisión de 55 expedientes de pacientes con trasplante renal con por lo menos un año de seguimiento, a los cuales se le haya realizado biopsia protocolizada de 0, 6 y/o 12 meses post trasplante entre los años 2010 y 2012, que acuden a la consulta de nefrología del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, en la ciudad de Morelia, Michoacán.

Todos los pacientes recibían triple esquema de inmunosupresión que consistía de un inhibidor de calcineurina (CyA o FK), antimetabolito (Micofenolato de Mofetil o Azatioprina) y Prednisona. Los pacientes también recibían inducción con Basiliximab una dosis el día 0 y 4. La elección de los inmunosupresores fue decisión del Nefrólogo a cargo.

La titulación la dosis de CyA fue con medición de niveles a las 12 hrs (C12), con niveles de 200-250 ng/ml para los primeros 6 meses y de 150-200 posteriormente. La dosis de FK fue a través de los niveles de 10-15 ng/ml para los primeros 6 meses y de 5-10 ng/ml posteriormente.

Todos los trasplantados que se les realizo biopsia cero se hizo en cirugía de banco, obteniéndose 2 fragmentos en cuña. Las biopsias de 6 y 12 meses fueron realizadas al medio día o tarde, bajo visión ultrasonográfica, con aguja para pistola tipo BARD calibre 16G (color morada), bajo condiciones asépticas y con aplicación de anestesia local con lidocaína al 2%. Obteniéndose 2 cilindros para la colocación en medios de formol y Zeus para su procesamiento.

Los pacientes se mantenían en observación durante 24 hrs en el área de hospitalización, prolongándose su estadía solo en caso de alguna complicación relacionada a la biopsia y egresando hasta su estabilización.

Todas las biopsias fueron analizadas por microscopia de luz e inmunofluorescencia por un nefropatólogo adscrito a esta institución. Se utilizó el score del esquema de Banff para el reporte de los resultados de las biopsias protocolizadas de seis y doce meses. Las biopsias cero se realizaron con toma en cuña previa implantación del injerto y se utilizó el índice de daño crónico del riñón donado (CADI) con score de 0-21 para el reporte de los resultados.

Todos los rechazos agudos fueron tratados. Las alteraciones limítrofes quedaban a criterio del Nefrólogo tratante si recibían a no tratamiento. Los pacientes con evidencia de toxicidad por inhibidor de calcineurina se les ajustaban la dosis o si era necesario se les realizaba cambio por Sirolimus o se les agregaba algún antifibrótico. El Diagnostico de nefropatía por BK fue confirmada por inmunohistoquímica. Todos los pacientes fueron seguidos semanalmente los primeros 2 meses, mensualmente hasta los 6 meses y posteriormente cada 2 meses aproximadamente.

La recolección de los datos de las variables clínicas y bioquímica del grupo con biopsia protocolizada se obtuvo de los expedientes que se encuentran en el archivo clínico del Hospital "Dr. Miguel Silva".

Análisis estadístico

Las variables numéricas se expresaron como media y desviación estándar, mientras que las variables no numéricas se expresaron como proporción. Se utilizó prueba de Shapiro-Wilks y Kolmogorov-Smirnoff para evaluar la distribución de las variables.

Para analizar las diferencias entre las variables numéricas de los distintos subgrupos se utilizó prueba T de Students de dos colas para muestras independientes. Para evaluar diferencias entre las variables no numéricas entre los distintos subgrupos se utilizó prueba Chi cuadrada. Se consideró estadísticamente significativo a un valor de p menor de 0.05.

Se efectuó análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier y se evaluaron las diferencias entre los grupos mediante prueba Log Rank.

Se exploró la base de datos para evaluar la distribución de las variables y se analizó la interacción y colinearidad de las mismas. Mediante un análisis bivariado se analizó el grado de asociación de las variables independientes, con la función renal a 6 y 12 meses. Se generaron modelos de regresión lineal múltiple con las variables que mostraron mayor significancia estadística en el análisis bivariado.

La base de datos fue almacenada en el programa Excel 2010. Los análisis de estadística avanzada fueron efectuados en SPSS v15.0.

Variables Intervinientes

Variable	Definición operativa	Tipo	Unidad de medida
Edad del receptor	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Numérica continua.	Años.
Género del receptor	Diferenciación sexual	Cualitativa dicotómica	Masculino Femenino
Tipo de terapia sustitutiva de la función renal	Ultima modalidad de diálisis hasta el momento en recibir un trasplante renal	Nominal.	Hemodiálisis, Diálisis peritoneal Pre-diálisis
Tipo de donador del injerto renal	Fuente del órgano trasplantado	Nominal	Vivo relacionado Vivo no relacionado Fallecido
Descripción histológica de la biopsia de injerto	Clasificación de Banff	Nominal	Diagnóstico
Índice CADI	Índice de cronicidad para biopsia protocolizada cero (CADI)	Numérica	Score de 0-21 para biopsia cero.
Función del injerto	Determinación de la tasa de filtración glomerular estimada.	Numérica	mL/min
Sobrevida del injerto a un año	Determinada como injerto funcionando	Cualitativa dicotómica	Si/No
Infección de vías urinarias	Microorganismo	Cualitativa dicotómica	Si/No
Vivo injerto funcionando	TFG > 15 ml/min	Cualitativa dicotómica	Si/No
Muerte con injerto funcionando	Fallecido y TFG > 15 ml/min	Cualitativa dicotómica	Si/No
Perdida de injerto	TFG < 15 ml/min	Cualitativa dicotómica	Si/No
Muerte con pérdida de injerto	Fallecido con TFG < 15 ml/min	Cualitativa Dicotómica	Si/No
Perdida de seguimiento	Ausencia en sus consultas	Cualitativa dicotómica	Si/No

Aspectos éticos

El proyecto se realizó con pleno cumplimiento de las exigencias normativas y éticas que se establecen en investigación para la salud en su artículo quinto, capítulo único del artículo 100 de la Ley General de Salud [LGS, 1997].

En apego al Código de Núremberg, respeta la Declaración de Helsinki (Lolas y cols. 2003), con el conocimiento de la declaración de Estambul (tráfico de órganos y turismo en trasplante). (Cumbre internacional, 2008).

El manejo de expedientes dentro de la institución se hizo solamente bajo autorización de las autoridades competentes en materia de manejo y consulta del expediente clínico. Se incluyó la aprobación del proyecto por parte del comité de bioética de la institución sede.

Se respetará la confidencialidad de los pacientes y de los datos obtenidos en los expedientes.

Estudio de riesgo mínimo para el paciente.

Selección de fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información:

Buscadores especializados Pubmed, Scielo y Cochrane. Así como los expedientes clínicos de los pacientes trasplantados en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” en Morelia Michoacán.

RESULTADOS

Características Basales.

Se incluyeron un total de 55 pacientes con trasplante renal con biopsia cero y/o protocolizada de 6 y 12 meses del injerto renal en el Hospital General "Dr. Miguel Silva" que se realizaron entre los años 2010 al 2012. El grupo control incluyó a 75 pacientes que se sometieron a trasplante renal durante los años 2003 al 2009, sin biopsia protocolizada.

No hubo diferencias significativas basales entre el grupo de pacientes con biopsia protocolizada y el grupo control (Tabla 1). La edad fue similar (30 ± 11 años Vs 30 ± 12 , respectivamente, $p=NS$), predominó el sexo masculino en ambos grupos (62% y 69%, respectivamente, $p=NS$). La principal causa de la insuficiencia renal crónica fue la de etiología no determinada en ambos grupos (87% y 89% respectivamente, $p=NS$). La terapia sustitutiva de la función renal que predominó en ambos grupos fue la hemodiálisis convencional (40% y 56%, respectivamente, $p=NS$).

Dos pacientes en cada grupo habían tenido un trasplante previo, no siendo significativo. El panel reactivo de anticuerpos (PRA) se determinó en 13 (24%) pacientes del grupo con biopsia protocolizada y en 4 (5%) pacientes del grupo control. El PRA HLA clase I fue $4.5\pm 6.7\%$ y clase II $2.3\pm 3.0\%$ en los pacientes del grupo con biopsia protocolizada, en los pacientes del grupo control no se pudo obtener este dato.

El HLA se determinó en 23 (42%) pacientes del grupo con biopsia protocolizada y en 15 (20%) pacientes del grupo sin biopsia protocolizada. El número de antígenos HLA fue de 3.2 ± 1.3 en los pacientes del grupo con biopsia protocolizada, tampoco se pudo obtener este dato en el grupo control.

Tabla 1. Características demográficas previas al trasplante renal.

	GRUPO CON BIOPSIA	GRUPO SIN BIOPSIA	Valor p
	PROTOCOLIZADA	PROTOCOLIZADA	
	N=55	N=75	
EDAD (años)	30±11	30±12	NS
GENERO M/F	34/21(62/38%)	52/23 (69/31%)	NS
ETIOLOGÍA			
ND	48 (87%)	67 (89%)	
GEFyS	2 (3.6%)		
LES	2 (3.6%)	1 (1%)	NS
DM	2 (3.6%)	2 (3%)	
Lit.	1 (1.8%)	3 (4%)	
HAS		1 (1%)	
TERAPIA SUSTITUTIVA			
HD	22 (40%)	42 (56%)	
DP	20 (36%)	33 (44%)	NS
PRED	1 (2%)		
AMBAS	12 (22%)		
TRASPLANTES PREVIOS	2 (4%)	2 (3%)	NS

Los datos se expresan como media±DE. N y %. M: Masculino, F: Femenino Ag: Antígeno, HLA: Antígeno Leucocitario Humano, PRA: Panel Reactivo de Anticuerpos, ND: No determinada, GEFyS: Glomeruoesclerosis focal y segmentaria, LES: Lupus Eritematoso Sistémico, DM: Diabetes Mellitus, Lit: Litiasis, HAS: Hipertensión arterial sistémica, PRED: Predialisis, DP: Diálisis peritoneal, HD: Hemodiálisis, NS: No significativo.

Datos del día del trasplante

Los pacientes en el grupo de biopsia protocolizada (98%) recibieron más frecuentemente terapia de inducción comparado con los pacientes del grupo control (81%) lo cual fue estadísticamente significativo ($p=0.003$) (Tabla 2).

El donador fallecido fue el más frecuente en ambos grupos, para los de biopsia protocolizada represento el 53% y para el grupo control 65% ($p=NS$).

Las horas de isquemia fría en el grupo con biopsia protocolizada fue de 6.5 ± 6.0 y en el grupo sin biopsia protocolizada fue de 8.2 ± 8.2 ($p=NS$).

Evolución post-trasplante renal.

Los pacientes del grupo con biopsia protocolizada comparado con el grupo control mostraron tanto menor frecuencia de retardo en la función de injerto (13 vs 23%, respectivamente, $p=NS$) como menor número de episodios de rechazo en la primer semana post trasplante renal (2 vs 11% respectivamente, $p=0.05$), siendo esto último estadísticamente significativo entre ambos grupos (Tabla 2).

Las infecciones urinarias de repetición se presentaron en una mayor proporción en el grupo con biopsia protocolizada (16% vs 9%, $p=NS$), aunque en el grupo control se tuvo este dato solo en 45 pacientes.

Otra diferencia significativa estadística entre ambos grupos es en los días de seguimiento, ya que el grupo control tiene más días de seguimiento comparado con el grupo de pacientes con biopsia protocolizada (834 ± 233 vs 516 ± 675 días, $p < 0.05$).

En cuanto a la Diabetes mellitus post trasplante es relativamente baja en ambos grupos (7% vs 4%, $p=NS$).

La Hipertensión arterial sistémica post trasplante se presentó en mayor porcentaje en el grupo control comparado con el grupo con biopsia protocolizada (76% vs 58%, $p=0.04$), siendo esto estadísticamente significativo.

Tabla 2. Características post trasplante renal al año de evolución.

	GRUPO CON		Valor <i>p</i>
	BIOPSIA	GRUPO SIN BIOPSIA	
	PROTOCOLIZADA	PROTOCOLIZADA	
	N=55	N=75	
TIEMPO DE ISQUEMIA FRIA (HRS)	6.5±6.0	8.2±8.1	NS
TIPO DE DONADOR			
VIVO RELACIONADO	21 (38%)	21 (28%)	
VIVO NO RELACIONADO	5 (9%)	5 (7%)	NS
FALLECIDO	29 (53%)	49 (65%)	
RETARDO EN LA FUNCION DEL INJERTO	7 (13%)	17 (23%)	NS
INDUCCIÓN	54 (98%)	61 (81%)	0.003
RECHAZO EN LA PRIMER SEMANA POST TRASPLANTE	1 (2%)	8 (11%)	0.05
HAS POST-TRASPLANTE	32 (58%)	44 (76%)	0.04
DM POST-TRASPLANTE	4 (7%)	3 (4%)	NS
IVU DE REPETICIÓN **	9 (16%)	4 (9%)	NS
DIAS DE SEGUIMIENTO*	516 (+-233)	834 (+-675)	<0.05

Los datos se expresan como media±DE, N y %. *Desde de la fecha de trasplante hasta la fecha de desenlace. ** Grupo control N=45. HAS: Hipertensión arterial sistémica, DM: Diabetes mellitus, IVU: Infección de vías urinarias, NS: No significativo.

Datos histológicos de los injertos renales.

En el grupo con biopsia protocolizada se revisaron en total 108 biopsias de injerto renal, algunos pacientes tuvieron una, dos o las tres biopsias protocolizadas (Tabla 3).

Las biopsias protocolizadas se distribuyeron de la siguiente manera: biopsia cero 48, biopsia de 6 meses 34 y biopsia de 12 meses 26. De los 55 pacientes 12 tuvieron solo biopsias cero, 2 solo biopsia de 6 meses y 1 más solo biopsia de 12 meses, 15 tanto biopsia cero y de 6 meses, 8 tanto biopsia cero y de 12 meses, 4 tanto biopsia de 6 y 12 meses y finalmente 13 tanto biopsia cero, de 6 y 12 meses.

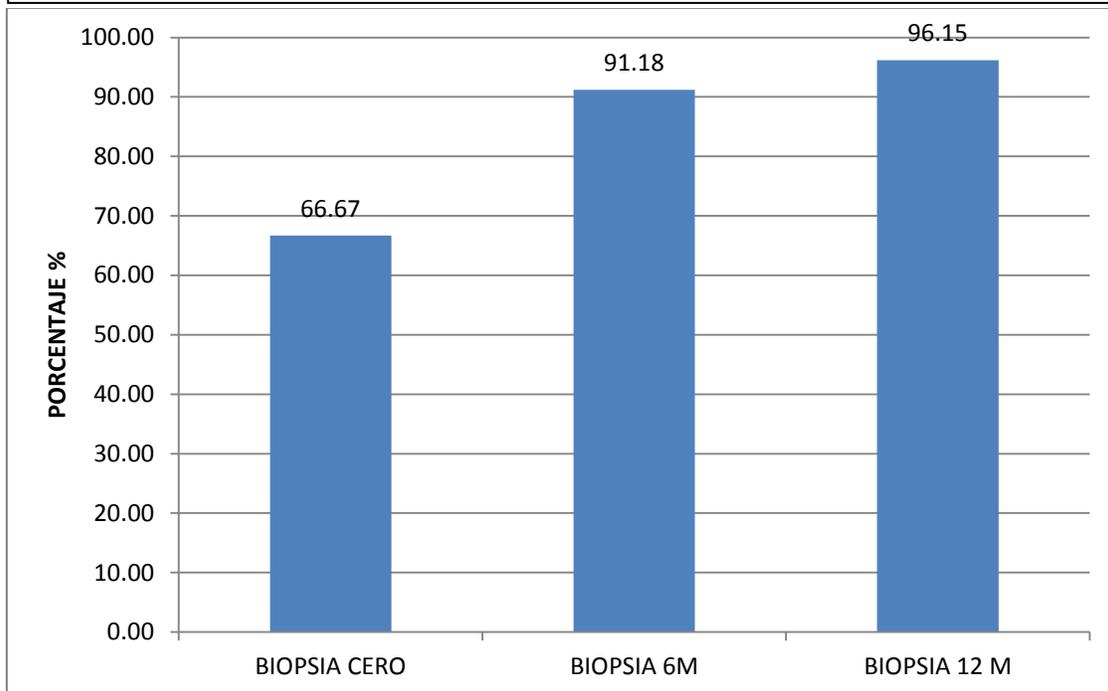
Tabla 3. Distribución de las diferentes combinaciones de las biopsias protocolizadas.

	BIOPSIAS 0	BIOPSIAS 6 M	BIOPSIAS 12 M	BIOPSIAS 0 Y 6 M	BIOPSIAS 0 Y 12 M	BIOPSIAS 6 Y 12 M	BIOPSIAS 0,6 Y 12 M
No.	12	2	1	15	8	4	13

No: Numero, M: Meses.

Las biopsias cero tenían un 66.6% de alteraciones, en las biopsias protocolizadas de 6 y 12 meses, tenían un 91.1% y 96.1% de alteraciones, respectivamente (Grafico1).

Grafico 1. Porcentaje de las biopsias con alteraciones en cada una de las biopsias protocolizadas.



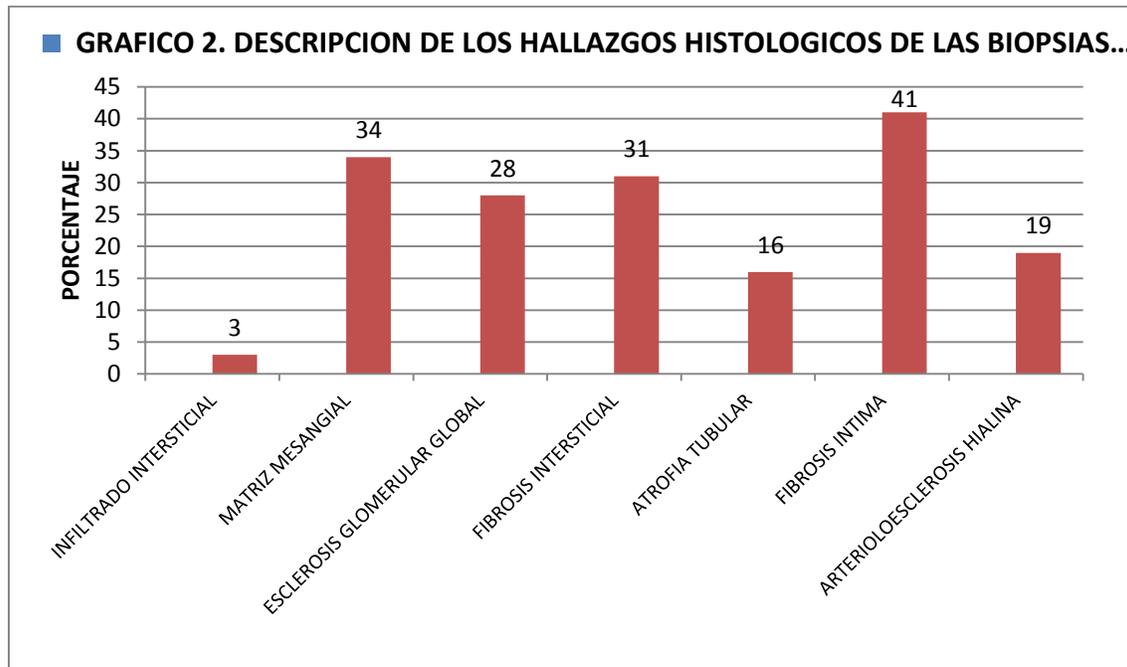
De las 48 biopsias tiempo cero sólo 16 (33%) biopsias se encontraron sin alteraciones, las 32 biopsias restantes tuvieron algún grado de daño. Con puntaje CADI de 1 hubo 14 (29%) biopsias, con puntaje dos 7 (15%) biopsias, con puntaje tres 6 (13%) biopsias, con puntaje cuatro 3 (6%) biopsias y finalmente con puntaje cinco 2 (4%) biopsias (Tabla 4).

Tabla 4. Hallazgos de las 48 biopsias tiempo cero según puntaje CADI.

	PUNTAJE CADI					
	0	1	2	3	4	5
TOTAL	BIOPSIAS CERO [n (%)]					
48 (100)	16 (33)	14 (29)	7 (15)	6 (13)	3 (6)	2 (4)

Además en dos biopsias cero se reportaron otros diagnósticos: nefropatía IgA clase I en una y la otra con microangiopatía trombótica (MAT) crónica.

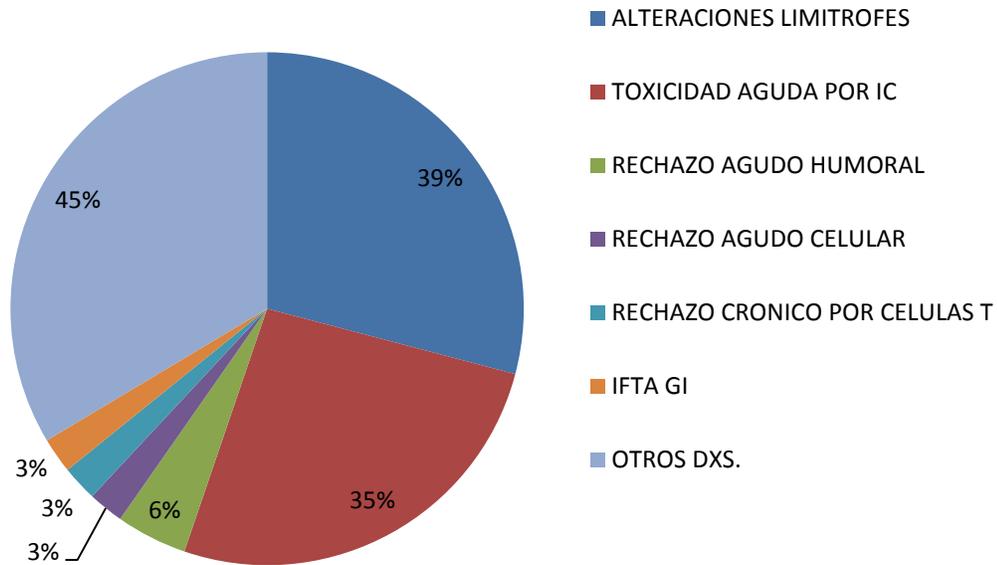
Las alteraciones histológicas observadas en las biopsias tiempo cero fueron: infiltrado intersticial 3%, todas en grado I; expansión de matriz mesangial 34%, 7 biopsias en grado I, 1 biopsia en grado II y 3 biopsias en grado III; 28% con esclerosis glomerular, todas en grado I; fibrosis intersticial en 31%, todas en grado I; atrofia tubular en 16%; todas también en grado I, fibrosis de la íntima en 41%, 9 biopsias en grado I, 3 biopsias en grado II y 1 biopsia en grado III; y finalmente arterioesclerosis hialina en 19%, 6 biopsias en grado I y 1 biopsia en grado II (Grafico 2).



De las 34 biopsias protocolizadas a 6 meses post-trasplante 31 (91%) presentaron alguna alteración histológica por Banff. Se encontró Alteraciones limítrofes en 12 (39%) biopsias, toxicidad aguda por inhibidor de calcineurina en 11 (35%) biopsias, rechazo agudo mediado por anticuerpos en 2 (6%) biopsias, rechazo activo y crónico mediado por células T y fibrosis intersticial y atrofia tubular en grado I en 1(3%) biopsia cada uno.

Otros diagnósticos en las biopsias protocolizadas de 6 meses, que no son parte de Banff, corresponden a un 45% de los diagnósticos de estas biopsias. Se encontró necrosis tubular aguda en 2 biopsias (6%), nefropatía IgA en 2 biopsias (6%) ambas clase I, glomeruloesclerosis focal y segmentaria variedad NOS en 1 (3%) biopsia, poliomavirus en 1 (3%) biopsia, angioneftrosclerosis en 1 (3%) biopsia, ectasia capilares glomerulares en 3 biopsias (9%), daño subcapsular en 2 biopsias (6%), fibrosis mesangial, expansión mesangial leve y descamación de células epiteliales tubulares cada uno en una biopsia (3%). Cabe aclarar que hay combinaciones de diagnósticos en las biopsias por lo que los porcentajes no reflejaran el 100% (Grafico 3).

GRAFICO 3. DESCRIPCION DE LOS DIAGNOSTICOS HISTOLOGICOS EN BANFF DE LAS BIOPSIAS PROTOCOLIZADAS DE 6 MESES



En 25 (96%) de las 26 biopsias protocolizadas a 12 meses post-trasplante se observó alguna alteración histológica por Banff. Alteraciones limítrofes en 13 (52%) biopsias, toxicidad aguda por inhibidor de calcineurina en 9 (36%) biopsias, toxicidad crónica por inhibidor de calcineurina en 3 (12%) biopsias, rechazo activo mediado por células T en 3 (12%) biopsias, fibrosis intersticial y atrofia tubular en grado I en 6 (24%) biopsias.

Otros diagnósticos en las biopsias protocolizadas a 12 meses post-trasplante, que no son parte de Banff, corresponden a 64% de los diagnósticos de estas biopsias. Nefropatía IgA clase I en 1 biopsia (4%), poliomavirus en 1 biopsia (4%), angioneftrosclerosis en 1 biopsia (4%), ectasia capilares glomerulares en 1 biopsia (4%), daño subcapsular en 4 biopsias (16%), arteriopatía crónica en 3 biopsias (12%), cristales de oxalato de calcio, hialinosis arteriolar,

glomerulomegalia, proliferación endocapilar segmentaria y focal, reflujo, estos últimos diagnósticos en 1 biopsia cada uno (4%). Cabe aclarar que hay combinaciones de diagnósticos en las biopsias por lo que los porcentajes no reflejaran el 100% (Grafico 4).



La función del injerto renal fue semejante en ambos grupos a 6 y 12 meses post trasplante. A 6 meses se compararon variables de la función renal en el grupo con biopsia protocolizada con el grupo control, MDRD (80.25 ± 42.97 vs 74.86 ± 23.42 mL/min, respectivamente, $p=NS$), CKD-EPI (79.28 ± 31.38 vs 79.34 ± 25.35 mL/min, respectivamente, $p=NS$), creatinina sérica (1.27 ± 0.55 vs 1.27 ± 0.48 mg/dL, respectivamente, $p=NS$), BUN (19.25 ± 6.52 vs 21.51 ± 13.59

mg/dL, respectivamente, $p=NS$). A 12 meses se compararon las mismas variables en el grupo con biopsia protocolizada con el grupo control, MDRD (71.62 ± 18.45 vs 76.19 ± 30.25 mL/min, respectivamente, $p=NS$), CKD-EPI (75.29 ± 18.93 vs 78.62 ± 25.45 mL/min, respectivamente, $p=NS$), creatinina sérica (1.23 ± 0.33 vs 1.26 ± 0.42 mg/dL, respectivamente, $p=NS$), BUN (20.04 ± 7.24 vs 22 ± 13.14 mg/dL, respectivamente, $p=NS$). Cabe mencionar que el análisis se realizó sin tomar en cuenta las pérdidas de injerto a un año, tanto el grupo con biopsia protocolizada como en el grupo control (5% vs 37% respectivamente) (Tabla 5).

Tabla 5. Función del injerto a 6 y 12 meses post trasplante renal.

TIEMPO POST TR	GRUPO CON BIOPSIA PROTOCOLIZADA	GRUPO SIN BIOPSIA PROTOCOLIZADA	VALOR DE p
6 MESES			
MDRD*	80.25±42.97	74.86±23.42	NS
CKD-EPI*	79.28±31.38	79.34±25.35	NS
Cr-S†.	1.27±0.55	1.27±0.48	NS
BUN	19.25±6.52	21.51±13.59	NS
12 MESES			
MDRD*	71.62±18.45	76.19±30.25	NS
CKD-EPI*	75.29±18.93	78.62±25.45	NS
Cr-S†.	1.23±0.33	1.26±0.42	NS
BUN	20.04±7.24	22±13.14	NS

Los datos se expresan como media±DE, *ml/min/1.73 m², † Mg/dl, NS: No Significativo, Cr-S: Creatinina sérica, BUN: Nitrógeno ureico sanguíneo, TR: Trasplante renal.

La función del injerto renal fue semejante a 6 y 12 meses post trasplante en relación a la presencia o no de tubulitis en las biopsias protocolizadas. A 6 meses MDRD (63.80 ± 27.73 vs 79.61 ± 39.44 mL/min, respectivamente, $p=NS$), CKD-EPI (66.13 ± 26.93 vs 79.95 ± 28.31 mL/min, respectivamente, $p=NS$), creatinina sérica (1.40 ± 0.45 vs 1.24 ± 0.65 mg/dL, respectivamente, $p=NS$), BUN (21.91 ± 6.78 vs 17.78 ± 5.70 mg/dL, respectivamente, $p=NS$).

A 12 meses MDRD (68.08 ± 24.00 vs 76.51 ± 18.59 mL/min, respectivamente, $p=NS$), CKD-EPI (71.13 ± 27.06 vs 79.02 ± 17.49 mL/min, respectivamente, $p=NS$), creatinina sérica (1.23 ± 0.37 vs 1.14 ± 0.31 mg/dL, respectivamente, $p=NS$), BUN (20.15 ± 5.73 vs 17.74 ± 7.03 mg/dL, respectivamente, $p=NS$) (Tabla 6).

Tabla 6. Función del injerto a 6 y 12 meses post trasplante renal en relación a presencia o no de tubulitis en biopsias de 6 y 12 meses.

TIEMPO POST TR	SIN TUBULITIS	CON TUBULITIS	VALOR DE p
6 MESES			
MDRD*	79.61±39.44	63.80±27.73	NS
CKD-EPI*	79.95±28.31	66.13±26.93	NS
Cr-S†.	1.24±0.65	1.40±0.45	NS
BUN	17.78±5.70	21.91±6.78	NS
12 MESES			
MDRD*	76.51±18.59	68.08±24.00	NS
CKD-EPI*	79.02±17.49	71.13±27.06	NS
Cr-S†.	1.14±0.31	1.23±0.37	NS
BUN	17.74±7.03	20.15±5.73	NS

Los datos se expresan como media±DE, *ml/min/1.73 m², † Mg/dl, NS: No Significativo, Cr-S: Creatinina sérica, BUN: Nitrógeno ureico sanguíneo, TR: Trasplante renal.

La función del injerto renal fue semejante a 6 y 12 meses post trasplante en relación a la presencia o no de toxicidad aguda por inhibidor de calcineurina en las biopsias protocolizadas. A 6 meses MDRD (60.33 ± 16.81 vs 80.67 ± 41.28 mL/min, respectivamente, $p=NS$), CKD-EPI (64.42 ± 19.41 vs 80.19 ± 30.88 mL/min, respectivamente, $p=NS$), creatinina sérica (1.37 ± 0.38 vs 1.27 ± 0.67 mg/dL, respectivamente, $p=NS$), BUN (21.97 ± 7.85 vs 17.94 ± 5.09 mg/dL, respectivamente, $p=NS$). A 12 meses MDRD (70.30 ± 20.63 vs 74.54 ± 20.81 mL/min, respectivamente, $p=NS$), CKD-EPI (75.72 ± 23.10 vs 76.01 ± 20.09 mL/min, respectivamente, $p=NS$), creatinina sérica (1.19 ± 0.38 vs 1.18 ± 0.31 mg/dL, respectivamente, $p=NS$), BUN (20.70 ± 8.16 vs 17.88 ± 5.41 mg/dL, respectivamente, $p=NS$) (Tabla 7).

Tabla 7. Función del injerto a 6 y 12 meses post trasplante renal en relación a presencia o no de toxicidad aguda por IC en biopsias de 6 y 12 meses.

TIEMPO POST TR	SIN TOXICIDAD	CON TOXICIDAD	VALOR DE <i>p</i>
	AGUDA POR IC	AGUDA POR IC	
6 MESES			
MDRD*	80.67±41.28	60.33±16.81	NS
CKD-EPI*	80.19±30.88	64.42±19.41	NS
Cr-S†.	1.27±0.67	1.37±0.38	NS
BUN	17.94±5.09	21.97±7.85	NS
12 MESES			
MDRD*	74.54±20.81	70.30±20.63	NS
CKD-EPI*	76.01±20.09	75.72±23.10	NS
Cr-S†.	1.18±0.31	1.19±0.38	NS
BUN	17.88±5.41	20.70±8.16	NS

Los datos se expresan como media±DE, *ml/min/1.73 m², † Mg/dl, NS: No Significativo, Cr-S: Creatinina sérica, BUN: Nitrógeno ureico sanguíneo, TR: Trasplante renal, IC: Inhibidor de calcineurina.

La función del injerto renal fue semejante a 6 y 12 meses post trasplante en relación a la presencia o no de alteraciones limítrofes en las biopsias protocolizadas. A 6 meses MDRD (68.65±28.61 vs 76.70±40.00 mL/min, respectivamente, *p*=NS), CKD-EPI (71.27±28.26 vs 76.87±28.67 mL/min, respectivamente, *p*=NS), creatinina sérica (1.36±0.47 vs 1.27±0.65 mg/dL, respectivamente, *p*=NS), BUN (22.25±6.83 vs 17.58±5.50 mg/dL, respectivamente, *p*=NS). A 12 meses MDRD (72.33±20.35 vs 73.34±21.12 mL/min, respectivamente, *p*=NS), CKD-EPI (76.06±23.06 vs 75.81±20.32 mL/min, respectivamente, *p*=NS), creatinina sérica (1.17±0.28 vs 1.20±0.36 mg/dL, respectivamente, *p*=NS), BUN (18.95±6.08 vs 18.91±7.01 mg/dL, respectivamente, *p*=NS) (Tabla 8).

Tabla 8. Función del injerto a 6 y 12 meses post trasplante renal en relación a presencia o no de alteraciones limítrofes en biopsias de 6 y 12 meses.

TIEMPO POST TR	SIN ALTERACIONES	CON ALTERACIONES	VALOR DE p
	LIMITROFES	LIMITROFES	
6 MESES			
MDRD*	76.70±40.00	68.65±28.61	NS
CKD-EPI*	76.87±28.67	71.27±28.26	NS
Cr-S†.	1.27±0.65	1.36±0.47	NS
BUN	17.58±5.50	22.25±6.83	NS
12 MESES			
MDRD*	73.34±21.12	72.33±20.35	NS
CKD-EPI*	75.81±20.32	76.06±23.06	NS
Cr-S†.	1.20±0.36	1.17±0.28	NS
BUN	18.91±7.01	18.95±6.08	NS

Los datos se expresan como media±DE, *ml/min/1.73 m², † Mg/dl, NS: No Significativo, Cr-S: Creatinina sérica, BUN: Nitrógeno ureico sanguíneo, TR: Trasplante renal.

La función del injerto renal fue semejante a 6 y 12 meses post trasplante en relación a la presencia o no de fibrosis intersticial en las biopsias protocolizadas. A 6 meses MDRD (68.65±28.61 vs 76.70±40.00 mL/min, respectivamente, $p=NS$), CKD-EPI (71.27±28.26 vs 76.87±28.67 mL/min, respectivamente, $p=NS$), creatinina sérica (1.36±0.47 vs 1.27±0.65 mg/dL, respectivamente, $p=NS$), BUN (22.25±6.83 vs 17.58±5.50 mg/dL, respectivamente, $p=NS$). A 12 meses MDRD (72.33±20.35 vs 73.34±21.12 mL/min, respectivamente, $p=NS$), CKD-EPI (76.06±23.06 vs 75.81±20.32 mL/min, respectivamente, $p=NS$), creatinina sérica (1.17±0.28 vs 1.20±0.36 mg/dL, respectivamente, $p=NS$), BUN (18.95±6.08 vs 18.91±7.01 mg/dL, respectivamente, $p=NS$) (Tabla 9).

Tabla 9. Función del injerto a 6 y 12 meses post trasplante renal en relación a presencia o no de fibrosis intersticial en biopsias de 6 y 12 meses.

TIEMPO POST TR	SIN FIBROSIS	CON FIBROSIS	VALOR DE <i>p</i>
	INTERSTICIAL	INTERSTICIAL	
6 MESES			
MDRD*	73.99±39.62	72.88±25.84	NS
CKD-EPI*	74.67±29.68	75.02±25.62	NS
Cr-S†.	1.30±0.65	1.30±0.40	NS
BUN	18.15±5.66	22.33±7.36	NS
12 MESES			
MDRD*	72.67±22.75	73.67±14.88	NS
CKD-EPI*	75.78±22.39	76.22±17.49	NS
Cr-S†.	1.18±0.37	1.19±0.20	NS
BUN	18.42±6.50	20.12±6.99	NS

Los datos se expresan como media±DE, *ml/min/1.73 m², † Mg/dl, NS: No Significativo, Cr-S: Creatinina sérica, BUN: Nitrógeno ureico sanguíneo, TR: Trasplante renal.

En el grupo sin atrofia tubular, la tasa de filtración glomerular a 12 meses estimada por CKD-EPI fue significativamente mejor (77.34±22.87 vs 71.11±12.16 mL/min, respectivamente, $p=0.049$). La función del injerto renal fue semejante a 6 y 12 meses post trasplante en relación a la presencia o no de atrofia tubular en las biopsias protocolizadas, en el resto de las variables. A 6 meses MDRD (75.84±27.04 vs 73.07±38.44 mL/min, respectivamente, $p=NS$), CKD-EPI (77.50±26.61 vs 74.00±29.10 mL/min, respectivamente, $p=NS$), creatinina sérica (1.28±0.43 vs 1.31±0.63 mg/dL, respectivamente, $p=NS$), BUN (19.71±5.12 vs 19.22±6.75 mg/dL, respectivamente, $p=NS$). A 12 meses MDRD (68.36±12.06 vs 74.28±22.34 mL/min, respectivamente, $p=NS$), creatinina sérica (1.27±0.14 vs 1.16±0.37 mg/dL, respectivamente, $p=NS$), BUN (17.33±4.36 vs 19.38±7.09 mg/dL, respectivamente, $p=NS$) (Tabla 10).

Tabla 10. Función del injerto a 6 y 12 meses post trasplante renal en relación a presencia o no de atrofia tubular en biopsias de 6 y 12 meses.

TIEMPO POST TR	SIN ATROFIA	CON ATROFIA	VALOR DE p
	TUBULAR	TUBULAR	
6 MESES			
MDRD*	73.07±38.44	75.84±27.04	NS
CKD-EPI*	74.00±29.10	77.50±26.61	NS
Cr-S†.	1.31±0.63	1.28±0.43	NS
BUN	19.22±6.75	19.71±5.12	NS
12 MESES			
MDRD*	74.28±22.34	68.36±12.06	NS
CKD-EPI*	77.34±22.87	71.11±12.16	0.049
Cr-S†.	1.16±0.37	1.27±0.14	NS
BUN	19.38±7.09	17.33±4.36	NS

Los datos se expresan como media±DE, *ml/min/1.73 m², † Mg/dl, NS: No Significativo, Cr-S: Creatinina sérica, BUN: Nitrógeno ureico sanguíneo, TR: Trasplante renal.

En el grupo sin puntaje CADI de las biopsias cero, la tasa de filtración glomerular a 6 meses estimada por MDRD fue significativamente mejor (90.39±50.57 vs 69.40±22.05 mL/min, respectivamente, $p=0.027$). La función del injerto renal fue semejante a 6 y 12 meses post trasplante en relación a la presencia o no de puntaje CADI en las biopsias cero, en el resto de las variables. A 6 meses CKD-EPI (72.90±22.83 vs 86.27±32.69 mL/min, respectivamente, $p=NS$), creatinina sérica (1.28±0.36 vs 1.14±0.45 mg/dL, respectivamente, $p=NS$), BUN (19.70±6.40 vs 19.36±7.17 mg/dL, respectivamente, $p=NS$). A 12 meses MDRD (75.04±19.22 vs 71.65±13.90 mL/min, respectivamente, $p=NS$), CKD-EPI (79.52±19.99 vs 73.78±16.49 mL/min, respectivamente, $p=NS$), creatinina sérica (1.15±0.33 vs 1.24±0.18 mg/dL, respectivamente, $p=NS$), BUN (18.97±7.11 vs 21.21±7.31 mg/dL, respectivamente, $p=NS$) (Tabla 11).

**Tabla 11. Función del injerto a 6 y 12 meses post trasplante renal en
relación a presencia o no de puntaje CADI en biopsias cero.**

TIEMPO POST TR	CADI 0 PUNTAJE	CADI ≥ 1 PUNTAJE	VALOR DE p
6 MESES			
MDRD*	90.39±50.57	69.40±22.05	0.027
CKD-EPI*	86.27±32.69	72.90±22.83	NS
Cr-S†.	1.14±0.45	1.28±0.36	NS
BUN	19.36 ±7.17	19.70±6.40	NS
12 MESES			
MDRD*	71.65±13.90	75.04±19.22	NS
CKD-EPI*	73.78±16.49	79.52±19.99	NS
Cr-S†.	1.24±0.18	1.15±0.33	NS
BUN	21.21±7.31	18.97±7.11	NS

Los datos se expresan como media±DE, *ml/min/1.73 m², † Mg/dl, NS: No Significativo, Cr-S: Creatinina sérica, BUN: Nitrógeno ureico sanguíneo, TR: Trasplante renal, CADI: Índice de daño crónico del riñón donado.

En el grupo sin alteraciones vasculares en la biopsia cero a 6 meses post-trasplante renal la tasa de filtración glomerular estimada por MDRD y CKD-EPI fue significativamente mejor (83.97±40.40 vs 61.16±14.70 mL/min, $p=0.023$ y 83.45±30.10 vs 64.90±16.28 mL/min, $p=0.024$; respectivamente); además, hubo tendencia a menor creatinina sérica en el grupo sin alteraciones vasculares (1.15±.419 vs 1.40±0.32 mg/dL, respectivamente, $p= 0.058$) (Tabla 12).

Tabla 12. Función renal a 6 meses de acuerdo alteraciones vasculares en biopsia cero.

TIEMPO POST TR	SIN ALTERACIONES VASCULARES N:22	FIBROSIS INTIMAL, HIALINOSIS		VALOR DE <i>p</i>
		ARTERIOLAR N:13		
6 MESES				
Cr-S	1.15±0.41	1.40±0,32		0.058
BUN†	19.43±6.96	20.90±5.81		0.508
MDRD*	83.97±40.40	61.16±14.70		0.023
CKD-EPI*	83.45±30.10	64.90±16.28		0.024

Los datos se expresan como media±DE, N y %.*mL/min/1.73 m², † Mg/dl, Cr-S: Creatinina sérica, BUN: Nitrógeno ureico sanguíneo, TR: Trasplante renal, N: Numero.

Se realizaron dos modelos de regresión lineal múltiple para buscar las variables que tuvieron relación con la creatinina a 6 meses post-trasplante renal. En el primero modelo se incluyeron las siguientes variables histológicas: alteraciones vasculares en la biopsia cero, presencia de tubulitis y toxicidad aguda por inhibidor de calcineurina en la biopsia de 6 meses. Resultando estadísticamente significativo las alteraciones vasculares de la biopsia cero ($P=0.035$). Y no siendo significativo la tubulitis y la toxicidad aguda por inhibidor de calcineurina (Tabla 13).

El segundo modelo incluyó las siguientes variables: creatinina a la semana, tipo de donador, edad del receptor menor de 27 años, inmunofluorescencia positiva en la biopsia cero y la presencia de arterioloesclerosis hialina en la biopsia cero. La única variable estadísticamente significativa fue la presencia de arterioloesclerosis hialina en la biopsia ($p=0.028$) (Tabla 14).

Tabla 13. Análisis de regresión lineal múltiple para estimar la creatinina a 6 meses en base a variables histológicas. Modelo 1.

MODELO	COEFICIENTES NO ESTANDARIZADOS		COEFICIENTES ESTANDARIZADOS	t	Sig.	INTERVALO DE CONFIANZA PARA β 95%	
	β	ERROR ESTANDAR	BETA			BAJO	SUPERIOR
CONSTANTE	1.119	.094		11.940	.000	.925	1.313
CAMBIOS VASCULARES EN LA BIOPSIA CERO	.350	.156	.423	2.237	.035	.026	.673

Modelo 1: tubulitis, toxicidad aguda por inhibidor de calcineurina en la biopsia de 6 meses, cambios vasculares en la biopsia cero.

Las variables no incluidas en la tabla no tuvieron significancia estadística.

Tabla 14. Análisis de regresión lineal múltiple para estimar la creatinina a 6 meses en base a múltiples variables. Modelo 2.

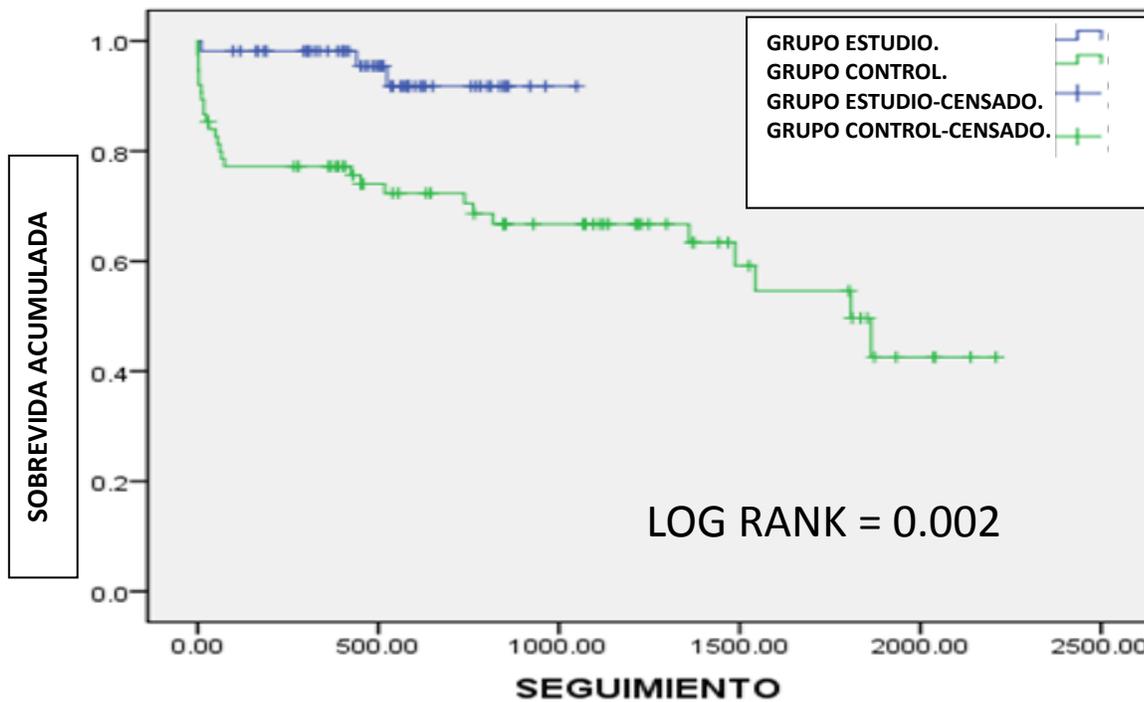
MODELO	COEFICIENTES NO ESTANDARIZADOS		COEFICIENTES ESTANDARIZADOS	t	Sig.	INTERVALO DE CONFIANZA PARA β 95%	
	β	ERROR ESTANDAR	BETA			BAJO	SUPERIOR
CONSTANTE	1.170	.074		15.805	.000	1.019	1.322
ARTERIOLO-ESCLEROSIS HIALINA EN LA BIOPSIA CERO	.543	.234	.401	2.319	.028	.063	1.023

Modelo 2: creatinina a la semana, tipo de donador, edad del receptor menor de 27 años, inmunofluorescencia positiva en la biopsia cero y la presencia de arteriolesclerosis hialina en la biopsia cero.

Las variables no incluidas en la tabla no tuvieron significancia estadística.

La supervivencia del injerto renal libre de evento (muerte con injerto funcional, pérdida del injerto, muerte con pérdida del injerto) a 12 meses post trasplante, es mejor en el grupo con biopsia protocolizada comparándola con el grupo control, siendo estadísticamente significativo (Log Rank = 0.002) (Grafico 5).

GRAFICO 5. SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO DE PACIENTES CON BIOPSIA PROTOCOLIZADA Y DEL GRUPO CONTROL



EVENTO: MUERTE CON INJERTO FUNCIONANTE, PÉRDIDA DEL INJERTO, MUERTE CON PERDIDA DEL INJERTO

DISCUSIÓN

La supervivencia del injerto renal libre de evento (muerte con injerto funcional, pérdida del injerto, muerte con pérdida del injerto) a 12 meses post trasplante fue significativamente mejor en los pacientes del grupo con biopsia protocolizada (Log Rank = 0.002).

Los pacientes con biopsia protocolizada recibieron más frecuentemente terapia de inducción (98 vs 81%, $p=0.003$) que el grupo control y en ambos grupos predominó el donador fallecido. Es bien conocido que los pacientes sin terapia de inducción así como la disimilitud antigénica con los donadores fallecidos tiene mayor riesgo de episodios de rechazo y por ende menor supervivencia del injerto; lo cual pudo haber impactado en la menor supervivencia del grupo control.

Sin embargo, justo unas ideas de las biopsias protocolizadas es detectar oportunamente episodios de rechazo, por lo que en los pacientes del grupo la supervivencia del injerto se pudo haber modificado si hubieran sido sometidos a una biopsia protocolizada.

A favor de lo anterior está el hecho de que nuestros pacientes con biopsia protocolizada a los 6 meses post-trasplante quienes tuvieron como diagnóstico alteraciones limítrofes, rechazo celular o toxicidad por inhibidor de calcineurina después de 12 meses no mostraron diferencias en la función del injerto comparado con aquellos pacientes sin alguno de estos diagnósticos en la biopsia protocolizada a 6 meses post-trasplante.

Esto tiene una gran relevancia, ya que habla sobre las intervenciones terapéuticas oportunas que se están haciendo en el servicio de Nefrología, ya que cabe mencionar que ante la presencia de inflamación en las biopsias protocolizadas se prescriben pulsos de esteroide y en la toxicidad aguda por inhibidor de calcineurina aparte de ajustar dosis de acuerdo a niveles y estado clínico, se les prescribe inhibidor de aldosterona, pero que están a criterio de su médico tratante, por lo que esta parte no se evaluó por no ser parte de los

objetivos del estudio y quedan para próximos trabajos. Todo lo anterior para mantener una estable función del injerto y con esto mejorar su sobrevida a corto y largo plazo. Además que con esto se demuestra una de las utilidades, probablemente la principal, de las biopsias protocolizadas, realizar intervenciones oportunamente.

El grupo control presentó mayor número de episodios de rechazos en la primera semana post trasplante renal, es posible que esto haya impactado en la menor sobrevida del injerto. La utilidad de la biopsias protocolizadas en este tipo de pacientes, en el trabajo por Kraus ES et al, donde el rechazo mediado por células subclínico se presentó en un 40% en el primer año y el rechazo mediado por anticuerpos subclínico entre un 20-30% también el primer año post trasplante y que este tipo de acciones descubren procesos ocultos, que sin la intervención oportuna deterioran la supervivencia y función del injerto.

También los pacientes del grupo control tuvieron mayor frecuencia de retardo en la función del injerto, aunque no fue estadísticamente significativo. Los pacientes con retardo en la función del injerto hasta en un 18% presentan rechazo subclínico y 12% alteraciones limítrofes (46). Es posible la sobrevida libre de evento en los pacientes del grupo control haya sido en parte menor por la presencia de rechazo subclínico o alteraciones limítrofes en los paciente con función retardada del injerto.

Los pacientes del grupo control presentaron más frecuentemente (76% vs 58%) hipertensión arterial sistémica post-trasplante renal, lo cual fue estadísticamente significativo y esto también pudo influir en la sobrevida del injerto. La hipertensión arterial post-trasplante renal puede estar asociada a rechazo agudo subclínico o toxicidad por inhibidor de calcineurina, alteraciones que pudieron haberse diagnosticado con una biopsia protocolizada.

Las biopsias cero solamente fueron normales en 16 biopsias (33%), casi otra tercera parte de las biopsias cero presentaron

alteraciones principalmente del tipo vascular (fibrosis intimal, hialinosis arteriolar), que como se discutirá más adelante tiene efecto en la función del injerto a largo plazo. A pesar de las herramientas clínicas con las que actualmente contamos, un número significativo de donadores tienen alteraciones histológicas, esto ya había sido observado por Mancilla et al. Encontraron que el 54.4% de las biopsias de donadores mexicanos tenían algún grado de daño en las biopsias cero (62). La duda aún por contestar es si estas alteraciones histológicas pudieran considerarse "normales" como parte del envejecimiento renal y está por demostrarse si aquellos donadores con mayor puntaje de CADI tienen más frecuencia de insuficiencia renal post-donación a largo plazo.

En relación al impacto de las alteraciones histológicas de la biopsia cero en la función del injerto renal, observamos que el puntaje de CADI influyó en forma negativa en la función del injerto a 6 meses post-trasplante pero no a 12 meses. Las variables del CADI que afectaron significativamente la función del injerto a 6 meses post-trasplante renal fueron los cambios vasculares (fibrosis intimal, hialinosis arteriolar). Esto también fue observado por Cockfiel et al, la hialinosis arteriolar fue un predictor independiente de retardo en la función y pérdida del injerto y la fibrosis intimal se asoció con disminución de la función del injerto a 6 meses post-trasplante (61).

Además en uno de nuestros donadores mostró en la biopsia cero la presencia de nefropatía por IgA clase I, cabe destacar que el paciente nunca mostró hematuria en alguno de los 3 exámenes generales de orina que por rutina se realizan como parte del protocolo de estudio de donador renal ni en los realizados posteriormente como seguimiento post-donación renal. No es infrecuente encontrar nefropatía por IgA en biopsias cero, Rodríguez et al en el Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez" encontró en sus biopsias cero de 1999 a 2006 que 6.62% tuvieron Nefropatía IgA clase I y II. En

un seguimiento a tres años demostró que estos donadores mostraron una menor tasa de filtración glomerular y mayor excreción urinaria de proteínas en comparación con aquellos donadores cuya biopsia cero era normal (63).

En las biopsias protocolizadas a 6 y 12 meses post-trasplante renal los principales diagnósticos por Banff fueron alteraciones limítrofes y toxicidad aguda por inhibidor de calcineurina, con muy bajos porcentajes de rechazo (3% Y 12% respectivamente). Esto se similar a lo reportado en otros estudios. El número bajo de episodios de rechazo son reflejo de una mejor inmunosupresión que se consigue con los esquemas actuales de inmunosupresores; sin embargo, a pesar de ello la supervida del injerto no ha cambiado significativamente en las últimas décadas a 10 años post-trasplante (64). Esto último se debe a la toxicidad por inhibidores de calcineurina, por lo que la tendencia a nivel mundial es a usarlos en menor dosis u obviar su uso. En ese sentido en nuestro servicio estamos intentando disminuir la toxicidad por inhibidores de calcineurina con antagonistas de aldosterona y actualmente esta es una línea de investigación en nuestro servicio. Algunos de nuestros pacientes incluidos en este estudio con biopsia protocolizada y toxicidad por inhibidor de calcineurina tienen ya esta maniobra, como se dijo anteriormente, esto pudo influir en una mejor supervida del injerto libre de evento.

Una limitación del estudio en los pacientes con alteraciones limítrofes es que no se evaluó las intervenciones terapéuticas que se realizaron en estos pacientes. Las alteraciones limítrofes han mostrado una menor supervida del injerto, está por demostrarse si tratarlos como rechazo modificaría la supervida del injerto.

Otros diagnósticos encontrados en biopsias de 6 meses fueron glomerulopatías primarias, que pudieran ser recurrentes o de Novo, así como una biopsia con infección por virus BK, que sin la biopsia protocolizada no hubiera sido posible hacerse estos diagnósticos en

forma temprana y evitar así el deterioro de la función y menor expectativa de vida del injerto renal.

En las biopsias protocolizadas a 12 meses post-trasplante renal otros diagnósticos que se encontraron fueron los datos inespecíficos de cronicidad como fibrosis intersticial y atrofia tubular que tienen efecto a corto y largo plazo en la función y supervivencia del injerto, como se observó en nuestro estudio. En el estudio realizado por Nankivell BJ et al, la fibrosis intersticial a los 3 meses pos-trasplante es un predictor independiente de deterioro de la función y pérdida del injerto renal a 12 meses ($p < 0.05$ y 0.001) (38). A pesar de que no existen maniobras terapéuticas que reviertan estas alteraciones, las biopsias protocolizadas en estos injertos ayudarían a tener una vigilancia más estrecha para retardar su progresión y con esto mejorar su supervivencia del injerto.

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con biopsia protocolizada y el grupo control en la función del injerto renal a 6 y 12 meses, es posible que esto se deba a un periodo de seguimiento corto. Rush et al demostró que la creatinina sérica se mantiene estable en ambos grupos hasta los 12 meses post-trasplante renal, pero a los 24 meses la creatinina sérica fue significativamente más baja en el grupo de biopsia protocolizada comparada con el grupo control ($p = 0.05$) (33).

Nuestro estudio por supuesto tiene algunas limitantes. No se analizó el esquema inmunosupresor de mantenimiento ni los niveles del inhibidor de calcineurina, ambos pudieron tener influencia en los desenlaces. También debido a que no se cuenta con una infraestructura completa en nuestro hospital para realizar pruebas inmunológicas del trasplante, a pocos pacientes se les determinaba panel reactivo de anticuerpos y tipificación HLA, sobre todo en el grupo control, por lo que también esto puede tener influencia en los desenlaces al desconocer si los pacientes en el grupo control tenían un mayor riesgo inmunológico que los pacientes con biopsia

protocolizada. Por lo que con mayor razón la biopsia protocolizada en este grupo de pacientes es de gran importancia para detectar alteraciones subclínicas y así repercutir en la función y expectativa de vida del injerto a corto y largo plazo como ya se mencionó previamente.

CONCLUSIONES

Nuestros datos sugieren que la biopsia protocolizada puede mejorar la supervivencia del injerto renal al realizar maniobras terapéuticas basadas en los hallazgos histológicos. Además, la biopsia cero puede ser de valor pronóstico tanto para el donador como el receptor.

Referencias bibliográficas

1. Jemery R, Chapman. Surveillance renal transplant biopsy. *Curr opin Nephrol Hypertens* 2012, 21:580-586.
2. Henderson LK, Nankivell BJ, Chapman JR. Surveillance protocol kidney transplant biopsies: Their evolving role in clinical practice. *Am J Transplant* 2011; 11:1570.
3. Böhmig et al. Protocol biopsy. *Transplant International* 2005; 18:131-139.
4. Rush DN, Henry SF, Jeffery JR, Schroeder T, Gough J: histological findings in early routine biopsies of stable renal allograft recipients. *Transplantation* 1994 57:208-211.
5. Rush DN, Jeffery JR, Gough J: Sequential protocol biopsies in renal transplant patients: Clinico-pathologic correlations using the Banff schema. *Transplantation* 1995 59: 511-514.
6. D Serón and F Moreso: Protocol biopsies and graft survival. *Kidney International* 2007; 72:690-697.
7. Buchmann TN, Wolff T, Bachmann A, et al. Repeat true surveillance biopsies in kidney transplantation. *Transplantation* 2012; 93: 908-913.
8. Racusen LC, Solez K, Colvin RB et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999 55: 713-723.
9. Corey HE, Greenstein SM, Tellis V, Schechner R, Greifer I, Bennett B: Renal allograft Rejection in children and young adults: The Banff classification. *Pediatr Nephrol* 1995 9:309-312.
10. Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, Flax SD, Shodouhami MH, Schodrer T, Gaber AO: Correlation between, Banff classification, acute renal rejection scores and reversal of rejection. *Kidney Int.* 1996 49:481-487.
11. Dittmer ID, Zwi LJ, Collins JF: Validation of the Banff criteria for acute rejection in renal transplant biopsies. *Aust N Z J Med* 1995 25: 681-687.

12. Gaber LW, Schroeder TJ, Moore LW, Shadouh-Amiri MH, Gaber AO: The correlation of Banff scoring with reversibility of first and recurrent rejection episodes. *Transplantation* 1996; 61:1711-1715.
13. Croker BP, Clapp WL, Shamat ARFA, Kone BC, Peterson JC: Macrophages and chronic renal allograft nephropathy. *Kidney Int* 1996 50:S42-S49.
14. Olsen S, Hansen HE, Madsen M: Studies of the Clinical Value of the Banff Grading of acute Rejection. <http://www.his.path.cam.ac.uk/mirrors/isn/000i011h.htm>. Posted March 13, 1997.
15. Munivenkatappa RB, Schweitzer EJ, Papadimitriou JC, et al. The Maryland aggregate pathology index: a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. *Am J Transplant* 2008; 2:2316-2324.
16. Anglicheau D, Loupy A, Lefaucheur C et al. A simple clinic-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. *Am J transplant* 2008; 8:2325-2334.
17. Helanterä et al. Protocol biopsies in well-matched kidney transplants. *European society for organ transplantation* 2007; 20:982-990.
18. Kurtkoti et al. Utility of protocol biopsies on renal allograft function. *American Journal of Transplantation* 2008; 8: 317-323.
19. Matas AJ. Impact of acute rejection on development of chronic rejection in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2000; 4:92-99.
20. Tejani A, HO PL, Emmet L, stablein D. Reduction in acute rejection decreases chronic rejection allograft failure in children: a report of the North American Pediatric Renal transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Am J Transplantation* 2002; 2:142-147.
21. Tejani A, Sullivan EK. The impact of acute rejection on chronic rejection: a report of the North American Pediatric Renal transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 2001; 4 107-111.
22. Tsamandas AC, Shapiro R, Jordan M, Demetris AJ, Randhawa PS: Significance of tubulitis in chronic allograft nephropathy: A clinicopathologic study. *Clin Transplant* 1997 11: 139-141.

23. Rush DN, Jeffery JR, Gough J: Protocol biopsies in stable renal transplant patients under triple immunosuppression: results a 6 meses. *Transplant Proc* 1994; 26: 2576.
24. Rush D. Protocol biopsies for renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Traspl.* 2010; 21(1):1-9.
25. Seikku P, Krogerus L, Jalanko H, et al. Better renal function with enhanced immunosuppression and protocol biopsies after kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2005; 9:754-762.
26. Birk et al. Surveillance biopsies for the diagnosis of acute and chronic renal allograft pathology. *Pediatr Transplantation* 2004; 8: 29-38.
27. Roberts IS, Stratopoulos C, Zilvetti M, et al. Impact of immunosuppression on the incidence of early subclinical renal allograft rejection: implications for protocol biopsy policy. *Transpl Int* 2009; 22:831-836.
28. Roberts et al. Immunosuppression and early subclinical renal allograft rejection. *European society for organ transplantation* 2009; 22:831-836.
29. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78:242-249.
30. Burdick JF, McGraw D, Bender W, et al. Renal allograft infiltrate in the absence of rejection. *Transplant Proc* 1984; 16: 1580.
31. Nankivell BJ, Chapman JR. the significance of subclinical rejection and the value of protocol biopsies. *Am J Transplant* 2006; 6:2006.
32. Moreso F, Carrera M, Goma M, et al. Early subclinical rejection as a risk factor for late chronic humoral rejection. *Transplantation* 2012; 93:41-46.
33. Rush D, Nickerson P, Gough J, et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J. Am Soc Nephrol* 1998; 9:2129-2134.
34. Anil Kumar MS, Irfan saeed M, Ranganna K, et al. Comparison of four different immunosuppression protocols without long-term steroid therapy in kidney recipients monitored by surveillance biopsy: five-year outcomes. *Transpl Immunol* 2008; 20:32-42.

35. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349:2326-2333.
36. Massy Z, Guijarro C, Wiederkehr M, Ma J, Kasiske B: Chronic renal allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 1996 49: 518-124.
37. Mannon RB, Matas AJ, Grande J, et al. Inflammation in áreas of tubular atrophy in kidney allograft biopsies: a potent predictor of allograft failure. *Am J Transplant* 2010; 10:2066-2073.
38. Nankivell BJ, Fenton-lee CA, Kuypers DR et al. Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation* 2001; 71: 515-523.
39. Seron D, Moreso F. Protocol biopsies and risk factors associated with chronic allograft nephropathy. *Transplant Proc* 2002; 34:331-332.
40. Mengel M, Gwinner W, Schwarz A, et al. Infiltrates in protocol biopsies from renal allografts. *Am. J Transplant* 2007; 7:356-365.
41. Snanoudj R, Royal V, Elie C, et al. Specificity of histological markers of longterm CNI nephrotoxicity in kidney-transplant recipients under low-dose cyclosporine therapy. *Am J Transplant* 2011; 11:2635–2646.
42. Tesi R, Henry M, Elkhammas E, Ferguson R: Predictors of long-term primary cadaveric renal transplant survival. *Clin Transplant* 1993 7:345-352.
43. Gloor JM, DeGoey SR, Pineda AA, et al. Overcoming a positive crossmatch in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3:1017-1023.
44. Kraus ES, Parekh RS, Oberai P, et al. Subclinical rejection in stable positive crossmatch kidney transplant patients: incidence and correlations. *Am J Transplant* 2009; 9:1826-1834.
45. Setoguchi K, Ishida H, Shimmura H, et al. Analysis of renal transplant protocol biopsies in ABO-incompatible kidney transplantation. *Am J transplant* 2008; 8:86-94.
46. Jain S, Curwood V, White SA, Furness PN, Nicholson ML. Sub-clinical acute rejection detected using protocol biopsies in patients with delayed graft function *Transpl Int.* 2000; 13 Suppl 1:S52-5.

47. Loupy A, Hill GS, Suberbielle C, et al. Significance of C4d Banff scores in early protocol biopsies of kidney transplant recipients with performed donor specific antibodies (DSA). *Am J Transplant* 2011; 11:56-65.
48. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant* 2012; 12:1157-1167.
49. Flechner S, Modlin C, Serrano D, Goldfarb D, Papajcik D, Mastroianni B, Goormastic M, Novick A: Determinants of Chronic renal allograft rejection in cyclosporine-treated recipients. *Transplantation* 1996; 62:1235-1241.
50. Almond P, Matas A, Gillingham K, Dunn D, Payne W, Gores P, Gruessner R, Najarian J: Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55:752-757.
51. Nankivell BJ, Wavamunno MD, Borrows RJ, et al. Mycophenolate mofetil is associated with altered expression of chronic renal transplant histology. *Am J Transplant* 2007; 7:366-376.
52. Wavamunno MD, O'Connell PJ, Vitalone M, et al. Transplant glomerulopathy: ultrastructural abnormalities occur early in longitudinal analysis of protocol biopsies. *Am J Transplant* 2007; 7:2757-2768.
53. Dabade TS, Grande JP, Norby SM, et al. Recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation: a surveillance biopsy study. *Am J Transplant* 2008; 8:1318-1322.
54. Audard V, Kamar N, Sahali D, et al. Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transpl Int* 2012; 25:e62-e66.
55. Buehring CK, Lager DJ, Stegall MD, et al. Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirus-associated nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64:665-673.
56. Alan Wilkinson. Pros and cons of protocol biopsies in kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:130-137.

57. Furnes PN, Philpott CM, Chorbadian MT, et al. Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates. *Transplantation* 2003; 76:969-973.
58. Schwarz A, Gwinner W, Hiss M, et al. Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies. *Am J Transplant* 2005; 5:1992-1996.
59. Schwarz A, Gwinner W, Hiss M, Radermacher J, Mengel M, Haller H: The risk of ambulant renal protocol biopsies according to needle size [Abstract 157]. Paper presented at the American Transplant Congress; May 20 to 25, 2005; Seattle, WA
60. Anglicheau D, Muthukumar T, Hummel A, et al. Discovery and validation of a molecular signature for the noninvasive diagnosis of human renal allograft fibrosis. *Transplantation* 2012; 93:1136-1146.
61. Cockfield SM, Moore RB, Todd G, Solez K, Gourishankar S. The prognostic utility of deceased donor implantation biopsy in determining function and graft survival after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010; Mar 15; 89(5):559-66.
62. Mancilla E, Avila-Casado C, Uribe-Uribe N, Morales-Buenrostro LE, Rodríguez F, Vilatoba M, Gabilondo B, Aburto S, Rodríguez RM, Magaña S, Magaña F, Alberú J. Time-zero renal biopsy in living kidney transplantation: a valuable opportunity to correlate predonation clinical data with histological abnormalities. *Transplantation*. 2008; Dec 27; 86(12):1684-8.
63. Francisco Rodríguez-Illana,* Fernando Magaña,* Alfonso Mariscal,* Eduardo Mancilla-Urrea,* María del Carmen Ávila-Casado,** Francisco Rodríguez-Castellanos* Características clínicas basales y post-nefrectomía de donadores renales con nefropatía por IgA diagnosticada mediante biopsia "cero" comparados con donadores con biopsia "cero" normal. *Revista de Investigación Clínica* Septiembre-Octubre, 2010 / Vol. 62, Núm. 5 // pp 406- 411.
64. United States Renal Data System. *USRDS 2001 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States* National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD.

Anexos



**CONSEJO ESTATAL DE TRASPLANTES/SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACAN
INFORME DE NEFROLOGIA**

NOMBRE DEL PACIENTE: XXXX

NUMERO: BR-11-000

CRITERIOS MORFOLOGICOS DE RECHAZO EN RIÑON TRASPLANTADO, BANFF 2009

I. CALIDAD DE LA BIOPSIA	
<input type="checkbox"/> No satisfactoria	Menos de 7 glomérulos, sin arterias
<input type="checkbox"/> Limitada	7 glomérulos con una arteria
<input type="checkbox"/> Adecuada	10 o más glomérulos con 2 arterias
II. CRITERIO CUANTITATIVO DE TUBULITIS (t)	
<input type="checkbox"/> t0	Sin mononucleares intratubulares
<input type="checkbox"/> t1	Foco de 1-4 linfocitos/en corte transversal de túbulo o en un grupo de 10 células epiteliales
<input type="checkbox"/> t2	Foco de 5-10 linfocitos
<input type="checkbox"/> t3	Foco con >10 linfocitos, o la presencia de al menos dos áreas con destrucción de la MB tubular acompañado de i2/i3 y t2 en algún otro sitio
III. CRITERIOS CUANTITATIVOS PARA INFILTRADO INFLAMATORIO INTERSTICIAL (i)	
<input type="checkbox"/> i0	Sin infiltrado o infiltrado mínimo (<10% parénquima no cicatrizado)
<input type="checkbox"/> i1	10-25% del intersticio con inflamación
<input type="checkbox"/> i2	25-50%
<input type="checkbox"/> i3	>50%
<input type="checkbox"/> i*	Presencia de eosinófilos, polis o células plasmáticas si se observan en mas de 10%
IV. CRITERIOS CUANTITATIVOS DE GLOMERULITIS AGUDA DEL TRASPLANTE (g)	
<input type="checkbox"/> g0	Sin glomerulitis
<input type="checkbox"/> g1	Glomerulitis en <25% de los glomérulos
<input type="checkbox"/> g2	26-75%
<input type="checkbox"/> g3	>75%
V. MARGINACION DE CELULAS INFLAMATORIAS EN CAPILATES PERITUBULARES (ptc)	
<input type="checkbox"/> ptc0	Sin cambios inflamatorios en capilares peritubulares corticales
<input type="checkbox"/> ptc1	3-4 células inflamatorias en la luz de capilares peritubulares en más del 10% de cpt
<input type="checkbox"/> ptc2	5-10 células en la luz de capilares peritubulares
<input type="checkbox"/> ptc3	Mas de 10 células en la luz de capilares peritubulares
VI. CRITERIO PARA GRADIFICAR C4d POR INMUNOFUORESCENCIA (C4d)	
<input type="checkbox"/> C4d0	Negativo 0%
<input type="checkbox"/> C4d1	Detección mínima 1<10%
<input type="checkbox"/> C4d2	Positividad focal 10-50%
<input type="checkbox"/> C4d3	Positividad difusa >50%
VII. CRITERIO CUANTITATIVO PARA HIALINIZACION ARTERIOLAR (ah)	
<input type="checkbox"/> ah0	Sin engrosamiento PAS positivo
<input type="checkbox"/> ah1	Engrosamiento de leve a moderado, en al menos una arteria
<input type="checkbox"/> ah2	Engrosamiento moderado o intenso en mas de una arteria
<input type="checkbox"/> ah3	Varias arterias con engrosamiento hialino
VIII. CRITERIO CUANTITATIVO DE ARTERITIS Y ENDOTELIALITIS (ENDARTERITIS)(v)	
<input type="checkbox"/> v0	Sin arteritis
<input type="checkbox"/> v1	Endarteritis leve o moderada en una arteria cortada transversalmente
<input type="checkbox"/> v2	Endarteritis grave con obstrucción de al menos 25% de la luz, en al menos una arteria
<input type="checkbox"/> v3	Cambios fibrinoides de la pared o vasculitis "transmural" con necrosis de la media y linfocitos
Escriba el número de arterias que presenta y el número de arterias afectadas.	
<input type="checkbox"/> v*	Señale si existe infarto o hemorragia
IX. CRITERIO CUANTITATIVO PARA GLOMERULOPATIA DEL TRASPLANTE (cg)	
<input type="checkbox"/> cg0	Sin glomerulopatía, duplicación de la MBG en <10% de las asas capilares del glomérulo mas afectado
<input type="checkbox"/> cg1	Duplicación de MBG en 10-25% de asas capilares periféricas en glomérulos sin esclerosis
<input type="checkbox"/> cg2	Duplicación de MBG en 26-50% de asas capilares periféricas en glomérulos sin esclerosis
<input type="checkbox"/> cg3	Duplicación en >50%
Anote el número y porcentaje de glomérulos con esclerosis:	
Esclerosis global:	Esclerosis segmentaria:

<p>X. CRITERIO CUANTITATIVO DE FIBROSIS INTERSTICIAL (ci)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ci0 Fibrosis hasta en 5% del área cortical <input type="checkbox"/> ci1 6-25% del área cortical, leve <input type="checkbox"/> ci2 26-50%, moderada <input type="checkbox"/> ci3 >50%, grave
<p>XI. CRITERIO CUANTITATIVO DE ATROFIA TUBULAR (ct)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ct0 Sin atrofia <input type="checkbox"/> ct1 Atrofia tubular hasta en el 25% de túbulos corticales <input type="checkbox"/> ct2 26-50% <input type="checkbox"/> ct3 >50% <input type="checkbox"/> ct* Afecta a una zona bien delimitada
<p>XII. CRITERIO CUANTITATIVO PARA FIBROSIS SUBINTIMA</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> cv0 Sin alteraciones vasculares crónicas <input type="checkbox"/> cv1 Estrechamiento de la luz en 25%, + ruptura de la elástica interna, o macrófagos espumosos <input type="checkbox"/> cv2 Incremento de las alteraciones descritas, con estrechamiento 26-50% * <input type="checkbox"/> cv3 Alteraciones vasculares graves, estrechamiento >50% * <input type="checkbox"/> cv* En los vasos mas dañados anote si las lesiones son características de rechazo crónico (ruptura de la elástica, células inflamatorias, formación de neoíntima)
<p>XIII. CRITERIO CUANTITATIVO PARA EL INCREMENTO DE MATRIZ MESANGIAL (mm)*</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> mm0 Sin incremento <input type="checkbox"/> mm1 Hasta 25% de los glomérulos no esclerosados, afectados (al menos un incremento "moderado") <input type="checkbox"/> mm2 26-50% de los glomérulos <input type="checkbox"/> mm3 >50% <p>mm: Expansión del mesangio entre capilares adyacentes, "mas de 2 células mesangiales"</p>

RESULTADOS DE INMUNOFLUORESCENCIA	
IgA	
IgG	
IgM	
C1q	
C3c	
C4d	
Albúmina	
Fibrinógeno	
Kappa	
Lambda	



CATEGORIAS DIAGNOSTICAS PARA LA BIOPSIA DE RIÑON TRASPLANTADO

<p>1. <input type="checkbox"/> Normal</p>
<p>2. Rechazo mediado por anticuerpos 2 a. Rechazo agudo mediado por anticuerpos - C4d+, presencia de anticuerpos antidonador circulantes, evidencia morfológica de daño tisular agudo</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> I. Parecido a NTA, mínima inflamación en capilares peritubulares <input type="checkbox"/> II. Inflamación capilar o glomerular (ptc/g>0) y/o trombosis <input type="checkbox"/> III. Arterial-v3 <p>2 b. Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos - <input type="checkbox"/> C4d+, presencia de anticuerpos antidonador circulantes, evidencia morfológica de daño tisular crónico (cg1-3, duplicación de membrana basal de cpt, FI/AT, y/o engrosamiento fibroso de la íntima de arterias)</p>
<p>3. <input type="checkbox"/> Alteraciones limítrofes: "Sospechoso" de rechazo mediado por células T (t1-3 + i0-1)(i2-3 + t1)</p>
<p>4. Rechazo mediado por células "T" 4 a. Rechazo activo mediado por células "T"</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> IA. (i1-3, t2, v0) <input type="checkbox"/> IB. (i2-3, t3,v0) <input type="checkbox"/> IIA. (i1-3, t1-3,v1) <input type="checkbox"/> IIB. (i1-3, t1-3,v2) <input type="checkbox"/> III. (i1-3, t1-3,v3) <p>4 b. <input type="checkbox"/> Rechazo crónico activo mediado por células "T", Arteriopatía crónica del injerto (Fibrosis subíntima con macrófagos o neoíntima)</p>
<p>5. Fibrosis intersticial y atrofia tubular, sin evidencia de etiología específica</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Grado I: Fibrosis intersticial y atrofia tubular leve (<25% del área cortical) <input type="checkbox"/> Grado II: Fibrosis intersticial y atrofia tubular moderada (26-50% del área cortical) <input type="checkbox"/> Grado III: Fibrosis intersticial y atrofia tubular grave (>50% del área cortical)
<p>6. Otras alteraciones no asociadas con rechazo</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Poliomavirus: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> A. Cambios tempranos <input type="checkbox"/> B. Nefropatía activa (NT viral) <input type="checkbox"/> C. Cambios esclerosantes (Tardíos) <input type="checkbox"/> Vacuolización tubular y de miocitos, asociadas con toxicidad por medicamentos <input type="checkbox"/> NTA <input type="checkbox"/> Enfermedad propia del riñón donado, fibrosis subíntima <input type="checkbox"/> Enfermedad recurrente <input type="checkbox"/> Daño subcapsular <input type="checkbox"/> CMV <input type="checkbox"/> Pielonefritis <input type="checkbox"/> Obstrucción <input type="checkbox"/> Trombosis vascular <input type="checkbox"/> Reflujo <input type="checkbox"/> Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante <input type="checkbox"/> Otro:

CONSEJO ESTATAL DE TRASPLANTES SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACAN INFORME DE NEFROLOGIA

PACIENTE: **NUMERO DE BIOPSIA:**
EDAD: XX AÑOS **EDAD DEL DONADOR:**
FECHA DE TRASPLANTE:
ESPECIMEN REMITIDO: BIOPSIA RENAL EN TIEMPO CERO
TIPO DE DONADOR:
MEDICO: DR.

DESCRIPCION MACROSCOPICA: Se reciben en formol y en solución de Zeus 2 fragmentos de tejido, cuneiformes, que miden en promedio 1.0x0.1x0.1cm, color blanco-amarillo, consistencia blanda. Se procesan para estudio histológico y de inmunofluorescencia.

DESCRIPCION MICROSCOPICA: Véase descripción detallada del índice de daño crónico del riñón donado.

Las **REACCIONES DE INMUNOFLUORESCENCIA** fueron:

INMUNOREACTANTE	REACTIVIDAD
IgA	
IgG	
IgM	
C1q	
C3c	
ALBUMINA	
FIBRINOGENO	
KAPPA	
LAMBDA	

DIAGNOSTICO:

NEFROLOGO
BLANCA MARTINEZ CHAGOLLA

CONSEJO ESTATAL DE TRASPLANTES

SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACAN *Isidro Huarte esquina Samuel Ramos S/N*
Col. Centro C.P. 58000 [TEL:52\(443\)3177991](tel:52(443)3177991) Email: hmcnefropato@hotmail.com



CONSEJO ESTATAL DE TRASPLANTES SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACAN INFORME DE NEFROLOGIA

NOMBRE: XXXX

NÚMERO DE BIOPSIA:

CRITERIOS MORFOLOGICOS DE INDICE DE DAÑO CRONICO DEL RIÑON DONADO (0-21)

I. CALIDAD DE LA BIOPSIA <input type="checkbox"/> No satisfactoria Menos de 7 glomérulos, sin arterias <input type="checkbox"/> Limitada <25 glomérulos con una arteria <input type="checkbox"/> Adecuada 25 o más glomérulos con 2 arterias
II. CRITERIOS CUANTITATIVOS PARA INFILTRADO INFLAMATORIO INTERSTICIAL (i) <input type="checkbox"/> i0 Sin infiltrado o infiltrado mínimo (<10% parénquima no cicatrizado) <input type="checkbox"/> i1 10-25% del intersticio con inflamación <input type="checkbox"/> i2 25-50% <input type="checkbox"/> i3 >50% <input type="checkbox"/> i* Tipo de infiltrado inflamatorio:
III. CRITERIO CUANTITATIVO PARA EL INCREMENTO DE MATRIZ MESANGIAL (mm)* <input type="checkbox"/> mm0 Sin incremento <input type="checkbox"/> mm1 Hasta 25% de los glomérulos no esclerosados, afectados (al menos un incremento "moderado") <input type="checkbox"/> mm2 26-50% de los glomérulos <input type="checkbox"/> mm3 >50% mm: Expansión del mesangio entre capilares adyacentes, "más de 2 células mesangiales"
IV. CRITERIOS CUANTITATIVOS PARA ESCLEROSIS GLOMERULAR GLOBAL <input type="checkbox"/> eg0 Sin esclerosis glomerular global <input type="checkbox"/> eg1 Esclerosis glomerular global en <15% de los glomérulos <input type="checkbox"/> eg2 16-50% <input type="checkbox"/> eg3 >50%
V. CRITERIO CUANTITATIVO DE FIBROSIS INTERSTICIAL (ci) <input type="checkbox"/> ci0 Fibrosis hasta en 5% del área cortical <input type="checkbox"/> ci1 6-25% del área cortical, leve <input type="checkbox"/> ci2 26-50%, moderada <input type="checkbox"/> ci3 >50%, grave
VI. CRITERIO CUANTITATIVO DE ATROFIA TUBULAR (ct) <input type="checkbox"/> ct0 Sin atrofia <input type="checkbox"/> ct1 Atrofia tubular hasta en el 25% de túbulos corticales <input type="checkbox"/> ct2 26-50% <input type="checkbox"/> ct3 >50%
VII. CRITERIO CUANTITATIVO PARA FIBROSIS INTIMAL, HIPERPLASIA MUSCULAR DE LA MEDIA, REDUPLICACION DE LA ELASTICA <input type="checkbox"/> cv0 Sin alteraciones vasculares crónicas <input type="checkbox"/> cv1 Estrechamiento de la luz en 25% <input type="checkbox"/> cv2 Incremento de las alteraciones descritas, con estrechamiento 26-50% <input type="checkbox"/> cv3 Alteraciones vasculares graves, estrechamiento >50%
VIII. CRITERIO CUANTITATIVO PARA ARTERIOESCLEROSIS HIALINA (SUBENDOTELIAL O MEDIA MUSCULAR) <input type="checkbox"/> ah0 Sin engrosamiento PAS positivo <input type="checkbox"/> ah1 Pequeños depósitos en algunas arteriolas <input type="checkbox"/> ah2 Depósitos grandes en algunas arteriolas o pequeños en muchas arteriolas <input type="checkbox"/> ah3 Extensos depósitos en la mayoría de arteriolas <input type="checkbox"/> ah* Compromiso de arteriola aferente y eferente sugestivo de nefropatía diabética

PUNTAJE:

CONSEJO ESTATAL DE TRASPLANTES

SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACAN

Isidro Huarte esquina Samuel Ramos S/N Col. Centro C.P. 58000 [TEL:52\(443\)3177991](tel:52(443)3177991)